

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1925

THÈSE ^{No} 496

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Paulette-Yvonne AUBRIOT-DEJEAN

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

née à Paris, le 20 octobre 1898

L'HYDROXYDE DE BISMUTH
RADIFÈRE
EN SYPHILIGRAPHIE

Président de Thèse :

M. le Professeur SICARD

L. BERESNIAK
Imprimeur-Editeur
12, rue Lagrange
PARIS

Année 1925

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Paulette-Yvonne AUBRIOT-DEJEAN

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

née à Paris, le 20 octobre 1898

L'HYDROXYDE DE BISMUTH RADIFÈRE EN SYPHILIGRAPHIE

Président de Thèse :

M. le Professeur SICARD

L. BERESNIAK
Imprimeur-Editeur
12, rue Lagrange
PARIS

LE DOYEN : M. ROGER

I. — PROFESSEURS



	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	BROCA
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et histoire naturelle médicale ...	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale ...	RICHAUD
Thérapeutique.....	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie ...	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
	GILBERT
Clinique médicale	{ CHAUFFARD
	{ ACHARD
	{ WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance ...	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux ...	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER
	{ DELBET
Clinique chirurgicale	{ HARTMANN
	{ LEJARS
	{ GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique.....	LEGUEU
	{ COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU
	{ JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ...	MATHIEU
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	Pathologie médicale
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
AUBERTIN ...	Pathologie médicale
BASSET	Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN ...	Pathologie médicale
BINET	Physiologie
BLANCHETIERE	Chimie biologique
BRANCA	Histologie
BRULE	Pathologie médicale
BUSQUET	Pharmacologie et ma- tière médicale
CADENAT ...	Pathologie chirurgicale
CHAMPY	Histologie
CHIRAY	Pathologie médicale
CLERC.....	Pathologie médicale
DEBRE	Hygiène
I. de JONG	Anatomie pathologique
DUVOIR	Médecine légale
ECALLE	Obstétrique
FIESSINGER...	Pathologie médicale
FOIX	Pathologie médicale
GARNIER	Pathologie expériment ^{le}
HARVIER ...	Pathologie médicale
HEITZ-BOYER	Urologie
HOVELACQUE	Anatomie
JOYEUX.....	Parasitologie

MM.

LABBE (Henri)	Chimie biologique
I ARDENNOIS	Pathologie chirurgicale
LE LORIER ...	Obstétrique
LEMAITRE ...	Oto-rhino-laryngologie
LEMIERRE ...	Pathologie médicale
LEVY-SOLAL	Obstétrique
LHERMITTE	Pathologie mentale
LIAN	Pathologie médicale
MATHIEU ...	Pathologie chirurgicale
METZGER	Obstétrique
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie
PHILIBERT ...	Bactériologie
RIBIERRE ...	Pathologie médicale
RICHET Fils ...	Physiologie
ROUVIERE ...	Anatomie
BROCA	Physique médicale
TANON	Pathologie médicale
TIFFENEAU ...	Pharmacologie et ma- tière médicale
VAUDESCAL	Obstétrique
VERNE	Histologie
VILLARET.....	Pathologie médicale
WELTER	Ophthalmologie

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

CAMUS	Physiologie
GOUGEROT ...	Pathologie médicale
GUENIOT	Obstétrique

MM.

RETTERRER ...	Histologie
ROUSSY	Anatomie pathologique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale	OMBREDANNE	Clinique chirurgicale infantile
CHEVASSU ...	Clinique chirurgicale	PROUST	Clinique chirurgicale
LAIGNEL-LAVASTINE ...	Clinique médicale	RATHERY ...	Clinique médicale
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale
IERI	Clinique médicale	TERRIEN ...	Clinique ophtalmologique
LOEPER	Clinique médicale		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY	Stomatologie
N... ..	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE
EN TEMOIGNAGE DE MA TENDRE AFFECTION
ET DE MON INFINIE GRATITUDE

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE
EMILE AUBRIOT
MORT AU CHAMP D'HONNEUR

A MON MARI

A MA FAMILLE

A M. LE PROFESSEUR SICARD
QUI A BIEN VOULU NOUS FAIRE L'HONNEUR
D'ACCEPTER LA PRESIDENCE DE CETTE THESE

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT BÉNÉVOLE

M. LE DOCTEUR ROUTIER (1917-1918)

M. LE PROFESSEUR WIDAL,

MEDECIN DE L'HOPITAL COCHIN (1918-1920)

EXTERNAT

M. LE DOCTEUR FUNCK-BRENTANO (1920-1921)

M. LE DOCTEUR BROUARDEL (1921-1922)

M. LE DOCTEUR DUJARIER (1922-1923)

M. LE DOCTEUR PAPILLON (1923-1924)

M. LE DOCTEUR APERT (1924-1925)



INTRODUCTION

Depuis l'apparition de l'Arsenic en thérapeutique anti-syphilitique, et devant les brillants résultats obtenus, on avait pu se croire en possession d'une arme répondant à tous les desiderata de la médication spécifique, et permettant de se rendre maître à coup sûr et dans toutes les circonstances, de l'infection tréponémique.

Mais il fallut bien vite reconnaître que la nouvelle panacée, qui n'en reste pas moins d'ailleurs une précieuse conquête thérapeutique, était cependant susceptible d'échouer dans bien des cas. Soit que l'application, soumise à des règles techniques trop rigoureuses, décourage un certain nombre de praticiens, peu familiarisés en particulier avec la méthode des injections intra-veineuses, soit que l'intolérance absolue de certains malades oblige à renoncer au bénéfice du traitement, sous peine de véritables désastres, soit même qu'un traitement, bien conduit et bien supporté se soit montré complètement inefficace.

Ces résultats, et la notion, que nous devons toujours avoir présente à l'esprit, qu'il existe, non pas *une* syphilis, non pas *la* syphilis, mais des *syphilitiques*, montrent bien l'intérêt qu'il y a pour le syphiligraphe à disposer d'un matériel thérapeutique aussi riche et aussi souple que possible. C'est pourquoi la médication arsénicale, qui avait d'abord paru devoir détrôner les vieux traitements, hydrargyrique et ioduré, s'est trouvée fort efficacement complétée dans bien des cas, par un emploi judicieux de l'association iodo-hydrargyrique, en traitements alternant avec les cures arsenicales, ou les suppléant même complètement.

C'est pourquoi aussi un si favorable accueil était réservé au dernier venu dans l'arsenal antisypilitique : le Bismuth.

Le nombre et l'importance des travaux qui ont paru et qui paraissent encore chaque jour, sur ce nouveau tréponémicide, depuis son entrée en scène, l'autorité des savants et des cliniciens qui se sont intéressés à cette question, sont tels que nous ne pouvons prétendre apporter ici, à un sujet aussi vaste, qu'une très modeste contribution.

Aussi avons-nous limité notre étude à un point particulier : c'est le Bismuth employé sous la forme d'hydroxyde

de bismuth et en particulier sous la forme d'hydroxyde de Bismuth radifère, qui fera l'objet de ce travail.

Pourquoi ce sel mérite-t-il d'être choisi parmi tant d'autres ? Quelles sont ses caractéristiques ? Quels sont les résultats déjà obtenus par son emploi et ceux qu'on peut encore en attendre ?

Voilà ce que nous nous proposons de montrer, après avoir rappelé en quelques pages comment le bismuth est devenu en quelques années un des spirillicides les plus employés, et sous quelles formes multiples son action a été utilisée.

CHAPITRE I

L'INTRODUCTION DU BISMUTH DANS LA THÉRAPEUTIQUE ANTISYPHILITIQUE

L'emploi courant du Bi dans la thérapeutique anti-syphilitique est une acquisition toute récente. Il est cependant intéressant de rechercher si déjà quelques expérimentateurs n'avaient pas fondé sur le bismuth des espoirs qui ne devaient se réaliser que plus tard.

Il en est ainsi en effet, et il nous faut remonter jusqu'en 1889 pour voir utilisées, ou tout au moins reconnues, les propriétés tréponémicides du bismuth. C'est à Balzer⁽¹⁾ que revient l'honneur de cette tentative, car ce ne fut qu'une tentative. Convaincu de la possibilité de trouver dans le Bi un nouveau moyen d'action contre la syphilis, à une époque où l'on ne disposait pas encore des arsenicaux, mais désireux de n'agir que muni de toutes garanties, Balzer expérimenta d'abord sur le chien pour se rendre compte de la toxicité du Bi, qu'il employait sous forme de citrate de Bi ammoniacal, en solution aqueuse, par voie sous-cutanée. Ce sel se montra assez fortement toxique pour l'animal, puisque des doses correspondant à 0g028 de Bi métal par kgr de chien, amenaient la mort rapide de l'animal. Des doses inférieures provoquèrent des phénomènes d'intoxication grave, amaigrissement, stomatite intense, troubles digestifs, phénomènes d'ailleurs déjà constatés au cours d'intoxications médicamenteuses ou accidentelles, ou au cours d'expérimentations précédentes sur la toxicité du Bi. Mais ces accidents, dus à des doses fort élevées, n'auraient pas suffi à entraver les recherches. Il fallut pour cela l'apparition malencontreuse, sur un des chiens en expérience, d'une kératite interstitielle, qui fut attribuée par Balzer et ses collaborateurs à l'intoxication bismuthique. Devant la possibilité d'une telle complication, Balzer abandonna son projet et renonça définitivement à expérimenter le Bi en thérapeutique humaine.

Or, il semble bien établi à l'heure actuelle que cette kératite relevait d'une pathogénie toute différente : en effet, des accidents de cette nature ont été signalés au cours de la

« maladie spontanée des chiens », maladie infectieuse à virus filtrant, et d'autre part, on n'a jamais constaté, dans aucun cas d'intoxication bismuthique chez l'animal ou chez l'homme, l'apparition d'accidents oculaires quelconques. Bien au contraire, le Bi s'est montré efficace contre les manifestations oculaires de la syphilis, iritis, kératite même et névrite optique.

Quoiqu'il en soit, le résultat n'en fut pas moins d'arrêter pour assez longtemps les progrès de la nouvelle découverte. Si longtemps qu'un nouveau venu, l'Arsenic, avait eu le temps de se faire une place de tout premier ordre dans l'arsenal antisypilitique, avant que ne soient reprises les recherches commencées par Balzer.

Cependant, quelques chercheurs de l'école d'Ehrlich, en 1908, 1913 et 1919, expérimentaient dans les trypanosomiasés et la spirillose des poules ou des lapins, divers dérivés arséno-bismuthiques, et même l'oxyde de Bi colloïdal, mais se décourageaient rapidement.

C'est en France que l'idée de l'utilisation du Bi en syphiligraphie devait renaître, et cette fois vivace et féconde, suscitant en l'espace de quelques années, d'innombrables travaux, fruit des recherches des savants et de l'observation des cliniciens.

Et cette fois, tous sont d'accord, biologistes et praticiens : le bismuth est un merveilleux agent spirillicide, nettement supérieur au mercure, du même ordre d'efficacité que l'arsenic, dont il ne présente pas les dangers et la difficulté de maniement.

Rappelons rapidement ces faits récents :

En 1916, dans le numéro des Annales de l'Institut Pasteur, consacré à la mémoire de Metchnikoff, Sauton et Robert (2), publient le résultat de leurs recherches sur les propriétés du bismuth dans la spirillose des poules et la trypanosomiasé expérimentale des cobayes, se réservant dans des recherches ultérieures, de continuer ces expériences sur « l'action du bismuth dans la fièvre récurrente et la syphilis ».

Mais la guerre vient arracher Sauton à ses recherches. Sazerac et Levaditi les reprennent en 1921, avec le même sel, tartro-bismuthate de sodium et de potassium de Cowley, et présentent le résultat de leurs expériences sur le lapin et sur l'homme, à l'Académie des Sciences, le 30 mai 1921 (3). Ce résultat permet toutes les espérances en ce qui concerne l'action du Bi, mais n'y a-t-il pas lieu d'essayer encore de perfectionner la méthode, d'arriver à un

maximum d'efficacité, avec un minimum de risques et d'inconvénients.

De là, toute une nouvelle série de recherches vers le choix d'un composé bismuthique aussi simple, aussi efficace, aussi inoffensif et facile à manier que possible, et en décembre 1921 paraissait le travail de Fourcade, Jaloustre et Lemay sur l'hydroxyde de Bi radifère en suspension huileuse (4). Le choix de ce composé était fondé sur de multiples considérations qui seront développées dans le chapitre III.

Auparavant, il nous paraît nécessaire de passer rapidement en revue les principaux composés bismuthiques actuellement employés.

CHAPITRE II

LES DIVERS COMPOSÉS BISMUTHIQUES UTILISÉS EN SYPHILIGRAPHIE

Le bismuth est en effet employé dans la thérapeutique anti-syphilitique sous des formes nombreuses et diverses, de valeur inégale. Deux facteurs sont importants :

la teneur en Bismuth métal de chaque composé, qui fait sa valeur thérapeutique, car c'est l'élément bismuth lui-même qui agit et non la molécule plus ou moins complexe à laquelle il est associé,

la solubilité ou la non-solubilité des diverses préparations, conditionnant le mode d'emploi et la marche de l'absorption.

Aussi classerons-nous les divers composés bismuthés en deux groupes : les préparations solubles, les préparations insolubles.

Les préparations solubles appartiennent à divers groupes chimiques. Beaucoup peuvent être employées par voie intra-veineuse. Nous verrons si cette particularité constitue un véritable avantage. Retenons parmi ces composés :

1^o le bismuth colloïdal, injecté à des doses variant de 0 gr 01 à 0 gr 03 de bismuth,

2^o l'iodure Bi I³, à 35,4 % de bismuth solubilisé par KI,

3^o certains tartro-bismuthates, en particulier le tartro-bismuthate soluble en milieu soufré, contenant 0 gr 05 de Bismuth pour 2cc, (le soufre faciliterait l'élimination du bismuth comme il favorise celle du mercure),

4^o un dérivé bismuthique de l'acide trioxybenzoïque, à 20% de Bismuth.

Tous ces composés, avons-nous dit, n'ont d'autre avantage que de pouvoir être introduits d'emblée dans la circulation générale. Or, on a observé après administration du bismuth par la voie intra-veineuse, des accidents immédiats et graves : phénomènes de suffocation, névralgie du trijumeau, éruptions cutanées, stomatites, intoxication consécutive, fièvre, albuminurie. Les résultats obtenus par cette voie sont plus lents et moins stables que ceux obtenus par la voie intra-musculaire, ceci étant démontré

par l'examen des courbes sérologiques; il n'y a donc aucun intérêt à substituer à l'action lente, continue et sûre, qui est caractéristique du bismuth, et qui est parfaitement réalisée par la voie intra-musculaire, une action brutale, dangereuse, et qui ne présente pas une efficacité plus grande, bien au contraire.

Les préparations insolubles, plus maniables, plus actives, moins dangereuses, et dont l'emploi est à la portée de tous les praticiens, paraissent donc devoir être retenues de préférence. Parmi celles-ci, nous trouvons des préparations à base de bismuth métallique, des dérivés organiques, des dérivés minéraux, des composés dans lesquels le bismuth est incorporé à une molécule complexe contenant en outre de l'iode et un alcaloïde.

Le bismuth métallique est employé :

soit seul, sous forme de Bismuth précipité par réduction du tartro-bismuthate de sodium et de potassium, en suspension dans une solution glucosée isotonique, il est injecté à la dose de 0 gr 015 à 0 gr 02, 2 fois par semaine.

soit sous forme d'amalgame formé de 3 parties de bismuth et d'une partie de mercure, en suspension huileuse.

Les dérivés organiques furent les premiers employés par les expérimentateurs, guidés par cette idée que le bismuth serait plus facilement absorbé et moins toxique sous cette forme.

Le plus employé est le tartro-bismuthate de sodium et de potassium, dont on emploie d'ailleurs plusieurs types, répondant à des formules un peu différentes, et à une teneur en bismuth, qui varie de 35 à 64 %.

Citons encore le salicylate de bismuth, à 50 % de bismuth, le succinate de bismuth à 73 %, le sous-gallate de bismuth.

Les dérivés minéraux employés sont peu nombreux :

l'hydroxyde de bismuth radifère a été le premier en date, et reste le plus employé, c'est un sel répondant à la formule $\text{Bi O}_2\text{H}$, qui contient 86 % de bismuth, et s'emploie en suspension huileuse.

On emploie également l'hydroxyde de bismuth non radifère.

Enfin nous devons encore mentionner tout un groupe de dérivés très spéciaux, à molécule complexe, dont la teneur en bismuth est faible, ne dépassant pas 26 %. C'est

le groupe des iodo-bismuthates alcaloïdiques dont le plus employé est l'iodo-bismuthate de quinine.

On voit par ce rapide exposé quelle est la richesse du matériel thérapeutique fourni par le bismuth à la lutte antisypilitique.

Pourquoi l'hydroxyde de bismuth radifère nous a-t-il paru plus particulièrement devoir retenir l'attention ? C'est ce que nous allons essayer de montrer.

CHAPITRE III

L'HYDROXYDE DE BISMUTH RADIFÈRE EN SUSPENSION HUILEUSE. — SA COMPOSITION. — SES AVANTAGES. — INTÉRÊT DE LA RADIOACTIVITÉ.

Composition chimique

L'hydroxyde de bismuth répond à la formule $\text{Bi O}_2\text{H}$. Il est obtenu par action de la potasse sur l'azotate de bismuth en solution aqueuse glycinée. C'est une poudre blanche, amorphe, insipide, complètement insoluble dans l'eau et les alcalis, inaltérable à l'air et à la lumière. Il renferme 86,2% de son poids de bismuth-métal.

La radioactivité du produit lui est conférée par l'addition, à chaque ampoule de 2cm³ contenant 0gr 15 de produit actif, de 1/10^e de microgramme d'un mélange de bromure de radium et de bromure de mésothorium, correspondant à 53,6 millimicrocuries d'émanation, c'est-à-dire à une activité, de l'ordre de celle de la source la plus radio-active de Luchon (41,5 millimicrocuries par litre à la source).

Cette radioactivité résulte de la présence du radium et du mésothorium, ainsi que de celle de leurs descendants en équilibre avec eux. Or, dans ces 2 séries d'éléments, il existe des corps (Radium C, Radium E, Thorium C,) que les récentes recherches chimiques ont montrés *isotopes* du bismuth, c'est-à-dire présentant les mêmes affinités chimiques et le suivant au cours de toutes ses réactions.

Le professeur G. Bonino, de Bologne, s'est livré à des recherches sur les ampoules de BiO_2H radifère pour préciser la nature des éléments radioactifs qui s'y trouvent et la quantité de cette radioactivité. Il en résulte que l'activité mesurée en rayons gamma d'une ampoule du produit correspond à l'activité de 0 microgr., 14 de RaBr_2 , $2\text{H}_2\text{O}$. Cette radioactivité serait due à la présence de Radium; Mésothorium, Thorium X, Actinium X, Radiothorium (42) - (*voir également annexe*).

L'union bismuth-radioactivité est donc réalisée d'une façon particulièrement intime, il y a non pas juxtaposition des 2 éléments, mais véritablement radioactivation du bismuth.

Nous verrons plus loin l'intérêt thérapeutique de ces faits. Signalons d'abord les avantages de l'hydroxyde

de bismuth en tant que composé bismuthique proprement dit. C'est un composé de formule extrêmement simple, avons-nous dit, par conséquent :

a) permettant d'injecter une quantité plus grande de bismuth pour la même quantité de produit, en raison de sa teneur élevée en Bi-métal,

b) d'autre part, contrairement à ce qui se passe pour les sels complexes, incapable de libérer par hydrolyse aucun radical acide ou alcalin, susceptible de produire au contact des tissus une réaction douloureuse, et surajoutant à la toxicité du bismuth sa toxicité propre. Il est, en effet, stable dans les milieux aqueux et son alcalinité propre est très faible, et ne présente aucun inconvénient physiologique.

Sa molécule est relativement petite, si on la compare à celle des composés organo-bismuthiques ; n'est-ce pas là un inconvénient ? Nous savons en effet qu'un corps est d'autant moins toxique qu'il est incorporé à une molécule plus grosse, et par conséquent diffusant moins vite. Mais il s'agit ici de composés insolubles, ne l'oublions pas, dont la vitesse d'absorption est suffisamment lente pour qu'il ne soit pas nécessaire d'en tenir compte. Bien au contraire, l'intensité de l'action médicamenteuse serait diminuée par une absorption trop lente et trop pénible. ainsi s'explique peut-être la supériorité curative de l'hydroxyde dans les syphilis nerveuses.

Il en est de même pour la nature minérale du composé. Le bismuth ne serait-il pas moins bien toléré sous cette forme qu'incorporé à un radical organique ? L'expérience a montré qu'il n'en était rien, puisqu'on n'a jamais enregistré avec l'hydroxyde les accidents de stomatite grave signalés avec d'autres produits.

D'autre part, nous savons que dans le cas d'un sel minéral, le degré de dissociation sera plus élevé, à concentration égale, que dans le cas d'un sel organique, et de ce fait, à la même teneur en Bi-métal correspondra la mise en liberté d'un plus grand nombre d'ions bismuth : or, c'est l'ion bismuth qui agit, donc activité thérapeutique plus grande dans le cas du composé minéral.

INTÉRÊT DE LA RADIOACTIVITÉ

Cependant, d'autres produits à base d'hydroxyde de bismuth ont été réalisés et expérimentés depuis, mais avec des résultats très inégaux. Il est donc légitime d'attribuer à la radioactivité un rôle tout particulier dans l'action thérapeutique du produit. Analysons en détails quel peut être ce rôle.

D'une part, la radioactivité, intimement incorporée, comme nous l'avons vu, au bismuth, en fait un corps nouveau, chimiquement plus actif, et dont l'absorption par les tissus et les humeurs, ramenée en définitive à des réactions chimiques plus ou moins complexes, se trouve par là-même facilitée, d'autant plus que la radioactivité agit comme catalyseur dans ces diverses réactions. Le terme de cette absorption est la combinaison du bismuth aux albumines organiques pour donner un composé soluble et assimilable (Bismoxyl de Levaditi, spirillicide *in vitro* et *in vivo*). Dans le cas du bismuth radifère, le composé formé doit être plus complexe, puisque certains des éléments radioactifs accompagnent le bismuth dans sa migration à travers l'organisme, et il est permis de penser qu'ils réalisent avec les matières protéiques des composés analogues au Bismoxyl et qu'ils sont absorbés sous cette forme.

Nous avons consulté sur ce point Mme Curie qui a bien voulu nous donner son opinion à ce sujet : la dose de ces éléments isotopes existant dans l'ampoule au moment de l'injection est inséparable du bismuth. Après l'injection, même en supposant que les éléments radioactifs non isotopes du bismuth et simplement mélangés à ce dernier suivent une destinée différente, le radium et le thorium X fixés en des points quelconques de l'organisme émettant perpétuellement, l'un de l'émanation du radium, l'autre de l'émanation du thorium, ces émanations qui, elles, circulent dans le torrent sanguin, produisent elles-mêmes les isotopes du bismuth correspondants, lesquels vont à chaque instant rencontrer les ions Bi, convoyés par les leucocytes et s'y accoler. La charge radioactive des ions Bi se trouve ainsi constamment entretenue et les leucocytes apportent en même temps aux tissus infectés Bi et ses isotopes radioactifs intimement liés.

D'autre part, la radioactivité produit pour son propre compte dans l'organisme un certain nombre de phénomènes.

a) On sait que la radioactivité à faibles doses augmente le nombre de globules rouges du sang, et le taux de l'hémoglobine. Elle s'oppose donc efficacement à l'anémie, constante dans toute syphilis grave, et à l'anémie que finit toujours par créer un traitement bismuthique prolongé.

b) Elle modifie également la formule sanguine au point de vue de la teneur en globules blancs et de la formule leucocytaire : on observe une leucocytose transitoire avec polynucléose, suivie de lymphocytose. Or, nous savons

que les leucocytes, à part leur rôle de défense contre l'infection, qui n'est pas négligeable, ont en outre pour rôle de transporter les médicaments introduits dans l'organisme vers les points plus spécialement infectés ou irrités, en vertu de leurs propriétés chimiotactiques. Dans le cas du bismuth, il semble même démontré qu'il ne s'agit pas là d'un simple transport, mais que les leucocytes seraient les agents de la transformation du bismuth en un produit soluble et actif. L'augmentation du nombre des globules blancs permet donc à l'organisme une lutte plus efficace contre l'infection et une transformation plus rapide du bismuth, en bismoxyl seul efficace contre l'infection syphilitique.

c) Certains éléments radioactifs de la série du radium et du mésothorium, ont la propriété de se fixer sur le foie, et par leur rayonnement alpha, d'exercer sur cet organe une certaine stimulation fonctionnelle (Maubert, Jaloustre et Lemay). Or, Levaditi et Nicolau montrent que c'est surtout au contact du tissu hépatique que se forme en plus grande quantité le bismoxyl. La production de celui-ci serait donc également favorisée par l'action radioactive.

d) Enfin, on connaît l'action tonique et spécialement neurotonique des faibles doses répétées de radioactivité. Cette action n'est pas négligeable en présence de l'asthénie si fréquente chez les syphilitiques et de la dépression consécutive à un traitement anti-syphilitique énergique et prolongé. De fait, tous les malades soumis à l'action de l'hydroxyde de bismuth radifère ont été très améliorés au point de vue de leur état général.

FORME PHARMACOLOGIQUE

Rappelons en quelques mots que la forme pharmacologique sous laquelle se présente le produit n'est pas indifférente : la porphyrisation permet d'obtenir des grains très fins, donc passant facilement par une aiguille même de calibre peu élevé, et traumatisant au minimum les tissus.

La suspension huileuse permet seule d'obtenir un produit homogène. Elle ne présente donc pas les inconvénients des suspensions aqueuses ou glucosées, qui ne sont pas homogènes et se montrent presque toujours douloureuses.

L'hydroxyde de bismuth radifère en suspension huileuse nous paraît donc être le composé bismuthé le plus actif, le moins toxique, le moins douloureux, et le plus facile à manier.

NOTE SUR L'INFÉRIORITÉ DES PRÉPARATIONS BISMUTHIQUES A BASE DE BISMUTH PRÉCIPITÉ EN THÉRAPEUTIQUE

Ces dernières années, les produits bismuthiques ont conquis une très large et très importante place dans la thérapeutique antisypilitique.

Beaucoup de composés du bismuth et particulièrement les sels organiques de bismuth insolubles ou solubles ont été expérimentés, les insolubles conservent la préférence pour des raisons que je n'ai pas à développer ici.

Mais si l'on examine la constitution chimique de tous ces composés bismuthiques admis aujourd'hui en thérapeutique, on constate que ce sont des composés *ionisables*.

En effet, ce sont des sels ou des hydrates d'oxydes qui, en présence des milieux aqueux de l'organisme, subissent, comme tout électrolyte, la dissociation en ions et, en particulier, mettent en liberté l'ion bismuth.

Or, on sait bien aujourd'hui que dans les réactions chimiques comme d'ailleurs dans les réactions biologiques (qui ne sont au fond que des réactions chimiques) ce sont des ions qui agissent et non pas les molécules non dissociées, et en chimie comme en physiologie les réactions sont des réactions d'ions.

Un produit thérapeutique bismuthique ne sera donc actif que dans la mesure où il sera productif d'ions bismuth, c'est ce qui se passe pour la plupart des composés bismuthiques actuellement employés dans la thérapeutique antisypilitique.

Cependant, il existe deux autres catégories de produits qui sont également employés et qui semblent échapper à la règle précédente, du moins à première vue : ce sont le bismuth colloïdal et le bismuth précipité.

Seulement, il ne faut pas oublier que ces deux produits n'agissent qu'après s'être transformés au sein des tissus dans lesquels il sont été injectés.

En effet, injectés dans le muscle, ils entrent en réaction, favorisés en cela par leur division extrême, en particulier, avec l'acide lactique du muscle, pour donner naissance à un lactate de bismuth.

Ce lactate de bismuth par l'action dissociante des milieux aqueux de l'organisme, mettra en liberté des ions bismuth qui pourront alors intervenir dans les réactions physiologiques et exercer ainsi leurs propriétés spiricidiques.

Par conséquent, le mécanisme d'action de ces derniers composés (colloïde de bismuth et bismuth précipité) est

relativement compliqué puisqu'il opère d'abord une réaction chimique préliminaire au sein du muscle.

Or, on pense bien que cette réaction est plutôt lente, que d'autre part elle impose un travail supplémentaire à l'organisme et qu'enfin les sels de bismuth qui en résultent ne sont peut-être pas la meilleure forme sous laquelle il convient d'administrer le bismuth au siphylitique.

Car les sels organiques de bismuth ont toujours une constante de dissociation peu élevée et agissent par conséquent, moins énergiquement que les composés minéraux du bismuth.

D'autre part, ils présentent une certaine instabilité et au contact des milieux aqueux de l'organisme, ont des tendances à s'hydrolyser, produisant ainsi des réactions complexes qui peuvent ne pas avoir toujours des conséquences favorables.

Bien entendu, le bismuth colloïdal restera toujours supérieur au bismuth précipité, car sous cette forme, le bismuth métallique se présente sous une surface considérable, ce qui augmente beaucoup la vitesse de toutes les réactions qui se produisent par rapport à la vitesse des réactions auxquelles participe le bismuth précipité.

Enfin, parmi les composés minéraux du bismuth, il en est un qui intervient sous sa forme la plus simple et la plus stable et présente la plus grande concentration en bismuth métal, et une constante de dissociation très élevée, lui permettant de libérer une proportion d'ions très considérable par rapport à sa teneur en bismuth métal.

Ce composé est l'hydroxyde de bismuth qui intervient immédiatement après son injection dans le muscle par production directe d'un ion bismuth spirillicide.

On a même pu associer certains éléments radioactifs isotopes du bismuth à cette préparation de bismuth et l'on a ainsi obtenu l'hydroxyde de bismuth radifère connu aujourd'hui en thérapeutique sous le nom de « Muthanol ».

La puissance d'action du bismuth est encore augmentée par l'intervention de la radio-activité pour les raisons que le Professeur Jaloustre a développées dans le « Courrier Médical » du 31 août 1924.

Telles sont les raisons très fortes qui confèrent aux composés électrolytiques du bismuth et, en particulier, à l'hydroxyde de bismuth radifère, sa supériorité considérable au point de vue thérapeutique, sur le bismuth précipité, lequel est utilisé principalement dans les pays de langue anglaise, mais qui après de consciencieuses expérimentations n'a pu conquérir le droit de cité en France.

CHAPITRE IV

ACTION SUR L'ORGANISME

L'étude de la toxicité de l'hydroxyde de bismuth radical et de son action sur l'organisme a été faite sur l'animal, d'abord (7). Une fois certains de son innocuité absolue, ses promoteurs entreprirent des essais en thérapeutique humaine, qui furent pleinement satisfaisants. Actuellement, une expérience déjà longue et basée sur de nombreuses observations permet de préciser l'action pharmacodynamique et thérapeutique du médicament.

EXPERIMENTATION SUR L'ANIMAL

Une première expérience avait porté sur le lapin. 2 séries de 6 lapins de 1500 à 1800 grammes avaient reçu des injections intramusculaires d'hydroxyde de Bi à des doses dépassant notablement les doses thérapeutiques usuelles.

Pour les lapins de la série A, la dose était de 0 gr. 10 par injection. Ils recevaient une injection tous les 2 jours jusqu'à concurrence de 10, soit 1 gr du produit en 20 jours.

Pour les lapins de la série B, les doses étaient de :

0 g. 20 le 1^{er} jour

0 g. 40 le 3^e jour

0 g. 60 le 5^e jour

0 g. 80 le 7^e jour

Soit 2 grammes en 8 jours.

Une 3^e série de 6 lapins servait de témoins.

Suivis pendant 2 mois, les lapins n'ont présenté aucun trouble d'intoxication, malgré l'emploi de doses élevées.

Un seul lapin de la série B présenta une nodosité au point d'injection.

Un lapin de la série A et un lapin de la série C ont succombé, sans que l'autopsie du premier révèle aucune lésion attribuable à une intoxication bismuthique. Au contraire, l'estomac et l'intestin des 2 lapins morts étaient distendus par des gaz et des matières non digérées, ce qui permet d'attribuer ces 2 décès à une indigestion accidentelle.

Cette expérience fut complétée par une autre portant sur 4 chiens de 5 à 6 kgs, qui reçurent :

le 1^{er}, 0 gr. 10 de Bi O₂H en suspension dans 2 cc d'huile,

le 2^e, 0 gr 20 de Bi O₂H dans 4 cc d'huile

le 3^e, 0 gr 30 — — 6 cc —

le 4^e, 0 gr 40 — — 8 cc —

Les injections étaient faites intra-veineuses et la dose du produit se trouvait limitée par la tolérance du chien pour l'huile en injection intra-veineuse. D'ailleurs, les doses thérapeutiques étaient déjà largement dépassées.

Malgré ces doses élevées et le mode d'introduction, on n'enregistra aucun signe d'intoxication pendant une période d'observation de 40 jours.

En particulier, ni le rythme cardiaque, ni la T. A. n'avaient subi de perturbation.

DONNÉES CLINIQUES

L'expérience clinique a confirmé ces résultats et l'hydroxyde de bismuth radifère s'est montré aussi inoffensif pour l'organisme humain que spirillicide énergique.

1^o. ACTION SUR LES DIVERS ORGANES. — Localement, si les injections sont bien faites, on n'observe jamais ni douleur, ni réaction inflammatoire, ni formation de nodosités.

L'état général, si souvent déficient chez ces malades, est toujours favorablement influencé.

La nutrition générale n'a jamais présenté aucun trouble sérieux. Il est même permis de penser, étant donnée l'influence des faibles doses de radioactivité sur le métabolisme de l'acide urique, qu'elle ne peut être que favorisée.

Au niveau du tube digestif, on ne constate aucun accident sérieux. La présence d'un liséré bismuthique presque constant indique seule l'élimination du Bi par la muqueuse buccale. Ce liséré apparaît en général vers la 6^e ou 8^e injection, parfois après la fin de la 1^{re} série ou cessation du traitement. L'hydroxyde ne détermine jamais de stomatite proprement dite. Pas de troubles gastriques, parfois un peu de constipation ou de diarrhée, le lendemain de la piqûre, mais ces accidents sont toujours passagers et bénins. Le foie ne manifeste jamais d'intolérance, et le traitement par l'hydroxyde a même été parfaitement bien supporté dans un cas d'intolérance à l'arsenic manifestée par un ictère.

La peau n'est jamais le siège d'éruptions comme on a pu en constater avec le Bismuth colloïdal, bien que l'élimination par la sueur ait été constatée.

On n'a jamais constaté de modifications ni du rythme cardiaque, ni de la tension artérielle, jamais d'élévation de température.

Il nous reste à étudier l'action sur les *reins*, sur la *formule sanguine* et sur le *système nerveux*, que nous avons réservée à dessein, comme plus spécialement intéressante :

Au niveau des reins. l'hydroxyde s'est montré parfaitement inoffensif chez les sujets à rein normal. On constate seulement un léger trouble des urines qui laissent sur les parois des récipients un dépôt noirâtre de sulfure de bismuth. Il n'en est pas de même chez les sujets à rein taré, et il y a lieu d'agir dans ces cas avec la plus grande prudence. Le traitement peut faire apparaître soit une légère albuminurie, soit des cylindres traduisant l'atteinte de l'épithélium rénal ; il faut alors espacer les piqûres, surveiller attentivement les urines, et suspendre le traitement si ces signes urinaires s'accompagnent d'un seul symptôme d'insuffisance rénale. De même, il semble préférable de s'abstenir de tout traitement bismuthique, dans le cas où cette insuffisance rénale préexisterait, alors qu'une néphrite syphilitique, traduite seulement par une albuminurie plus ou moins élevée, peut au contraire bénéficier d'un traitement prudent.

La formule sanguine et la formule leucocytaire subissent des variations importantes : sous l'action de petites doses répétées d'hydroxyde de bismuth radifère, Fourcade (22) a pu observer constamment :

une augmentation du taux des hématies

une augmentation parallèle de l'hémoglobine

une leucocytose marquée avec prédominance de lymphocytes, diminution du nombre des polynucléaires, pas de changement du taux des éosinophiles.

Il semble donc que la petite dose de radioactivité contenue dans le produit aurait pour effet de s'opposer efficacement à l'anémie bismuthique, ainsi qu'à l'anémie qui existe constamment dans toute syphilis grave, et d'autre part d'augmenter les moyens de défense de l'organisme contre l'infection par l'augmentation du nombre des phagocytes. Nous verrons plus loin quel peut encore être l'intérêt de cette lymphocytose.

Le système nerveux subit d'une façon toute particulière l'action du Bismuth radifère, ainsi qu'en témoignent les succès obtenus dans de nombreux cas de syphilis ner-

veuse et les phénomènes d'excitation passagère souvent constatés chez ces malades au début du traitement. D'ailleurs, Jaloustre et Lemay (30) ont constaté la fixation de l'hydroxyde de bismuth par le tissu cérébral, et Fournier a retrouvé du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien, très peu de temps après la piqûre. Cependant Jeanselme, Delande et Terris, ainsi que Sézary, Barbé et Pomaretnient formellement la présence du Bi dans la liquide céphalo-rachidien. Quoiqu'il en soit, l'efficacité du produit en syphilis nerveuse repose sur des observations trop nombreuses pour pouvoir être mise en doute, qu'il existe ou non dans le liquide céphalo-rachidien.

2°. — ABSORPTION. L'hydroxyde de bismuth radifère réalise les conditions les plus favorables à l'absorption du bismuth, du fait qu'il est introduit par la voie intramusculaire : en effet, par la voie buccale, l'absorption des sels de bismuth est nulle ou à peu près. La voie rectale, au contraire, est utilisable pour un traitement d'entretien ou en cas de nécessité. La voie sous-cutanée, sans être plus toxique, expose davantage à des réactions douloureuses et à la formation de nodosités. Quant à la voie intra-veineuse, elle n'est applicable qu'aux composés solubles et au Bismuth colloïdal, et elle expose à des accidents immédiats et redoutables. D'autre part, la voie intra-musculaire est la voie de choix pour réaliser cette action continue et prolongée qui est la caractéristique du bismuth.

Nous disposons de renseignements précieux sur la marche de cette absorption, grâce aux recherches radiographiques de Lévy-Bing, Auclair et Belgodère (14). Utilisant l'opacité des sels de Bi aux rayons X, propriété bien connue des radiologues, ces auteurs eurent l'idée d'appliquer à l'absorption des sels insolubles de Bi introduits dans l'organisme, un procédé de recherche, déjà innové d'ailleurs par le professeur Sicard, en ce qui concerne les injections huileuses intra-trachéales ou intra-rachidiennes.

Voici le résumé de leurs observations sur plusieurs malades ayant reçu des injections d'hydroxyde de bismuth radifère : immédiatement après l'injection, le produit injecté forme une longue trainée opaque parallèle aux fibres musculaires du grand fessier, les dissociant en quelque sorte. Une heure, six heures après une injection, 24 heures même dans la grande majorité des cas, l'image reste sensiblement la même.

Dans les cas typiques, 6 jours après la dernière injection d'une série, les dernières injections apparaissent sous la

forme de stries linéaires encore très nettes. Au 15^e jour, ces traces sont encore visibles, mais déjà plus floues. 2 mois après la cessation du traitement, il persiste à peine quelques traces de Bi qu'on devine, mais qu'il serait impossible d'interpréter si l'on n'avait pas la comparaison avec les épreuves précédentes.

Dans quelques cas exceptionnels, l'absorption se fait soit beaucoup plus rapidement (aucune trace de bismuth, 4 jours après la dernière piqure), soit beaucoup plus lentement (traînées bismuthiques encore nettes 2 mois après la fin du traitement).

Ces radiographies, dont quelques-unes portaient sur des malades ayant subi antérieurement des injections d'huile grise, ont montré que celle-ci existait encore bien souvent, sous forme de flaques et non de stries comme le bismuth, et ce, plusieurs mois après le traitement. L'huile grise se résorberait donc plus lentement encore que le bismuth.

Elles ont montré aussi que chez des malades qui circulent et travaillent, les stries bismuthiques se dissocient et s'étalent rapidement, l'absorption paraissant ainsi hâtée par les contractions musculaires répétées.

Quel est donc le mécanisme de cette absorption ? Les composés bismuthiques en général ne sont absorbés qu'après avoir été transformés en sels basiques, puis en oxyde de Bismuth. Cet oxyde, qui serait formé soit directement en partant des sels basiques, soit par oxydation du Bi préalablement précipité, comme le pense Levaditi, s'unirait aux albumines tissulaires pour donner une toxalbumine soluble et absorbable, que Levaditi a appelée le Bismoxyl, qui se répandrait dans l'organisme et y serait absorbée (38). On voit donc l'intérêt qu'il y a à introduire directement le Bi dans l'organisme sous forme d'oxyde hydraté et combien s'en trouve simplifié le mécanisme de l'absorption.

D'autres facteurs interviennent encore dans cette absorption. En effet, des études récentes de Sazerac et Vaurs ont montré que les composés bismuthiques insolubles n'agissent sur les parasites qu'après un passage dans l'intérieur des leucocytes, et il est permis de penser que les globules blancs ne jouent pas là le simple rôle de véhicules, mais phagocytent le composé bismuthé et le transforment en un produit nouveau, soluble et doué d'un pouvoir spirillicide.

D'autre part, c'est surtout grâce aux albumines extraites du tissu hépatique que se forme le Bismoxyl (Levaditi

et Nicolau). Or, les éléments radioactifs contenus dans l'hydroxyde de Bi radifère, possèdent, grâce à leur rayonnement alpha, une action stimulante sur le foie, (Maubert, Jaloustre et Lemay), donc favorisent vraisemblablement la formation du Bismoxyl.

3°. DISTRIBUTION ET FIXATION. — Le bismuth ainsi absorbé se répand dans l'organisme et se fixe de préférence dans certains tissus. Le mode suivant lequel se fait cette distribution est un peu variable en fonction de la quantité de Bismuth introduite dans l'organisme et de la façon dont il est introduit.

En cas d'absorption massive, le rein fixe plus de Bi que le foie ; en cas d'absorption lente, c'est le contraire qui a lieu. Un chien intoxiqué par de fortes doses garde 3 fois plus de Bismuth dans son tissu rénal que dans son tissu hépatique. (Dalché et Villejean). Au contraire, à l'autopsie d'un malade ayant subi un traitement par de petites doses répétées, on trouve 900 millig. de Bi par kgr de tissu hépatique, pour 20 mgr par kgr de tissu rénal (Labat et Pery).

On retrouve également le bismuth dans les glandes salivaires, la rate, les os, dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien (cette dernière localisation est niée formellement par Jeanselme, Delande et Terris).

Dans le cerveau, il est retrouvé par Dalché et Villejean en 1887, Heret en 1890, Pape en 1913 ; plus près de nous, par Lemay et Jaloustre en 1924 (30), à l'autopsie d'un paralytique général mort de pneumonie.

Il serait intéressant de rechercher si l'atteinte antérieure d'un organe favorise ou au contraire retarde cette fixation. En tout cas, cette imprégnation profonde et diffuse de l'organisme explique bien l'action énergique et prolongée du bismuth.

4°. ELIMINATION. — L'élimination se fait par toutes les voies. Elle présente ce caractère particulier, facile à vérifier en ce qui concerne l'élimination urinaire, la plus importante, d'être précoce, continue, mais lente et prolongée. En effet, il n'est pas rare de constater au bout de quelques heures une teinte foncée des urines, qui déposent sur la paroi des vases un précipité noir de sulfure de bismuth. Mais cette élimination persiste d'une façon régulière pendant le traitement, et même après cessation des piqûres, et ce, parfois pendant des semaines. Aussi est-il prudent de couper les séries d'injections de longues pé-

riodes de repos, et de toujours vérifier l'état des reins avant d'entreprendre un traitement.

En dehors de cette voie, le bismuth s'élimine également par la salive, la bile, les fèces. On en a trouvé dans les larmes et dans la sueur.

Quant à son élimination par le lait, elle est discutée, ce qui supprime la possibilité de traiter indirectement le nourrisson hérédo-syphilitique en traitant la nourrice.

5° ACCIDENTS POSSIBLES. — Les accidents dus à l'emploi de l'hydroxyde de Bismuth radifère sont rares, en général bénins, et presque toujours évitables par une bonne technique et quelques précautions, que nous préciserons dans le chapitre suivant.

Les plus fréquemment observés sont : le lendemain de la piqûre, un peu de courbature et de lassitude générale une odontalgie transitoire, parfois un peu de diarrhée ou de constipation ; en fin de série ou quelque temps après la cessation du traitement, l'apparition d'un liseré gingival bleuâtre, qui ne s'accompagne jamais d'estomatite vraie. Jamais ces accidents n'ont nécessité la suspension du traitement.

Plus importants, mais plus rares aussi, sont les phénomènes d'intolérance au niveau du rein : on a pu constater dans quelques cas, une albuminurie presque toujours légère et transitoire, et d'autres fois une cylindrurie traduisant une atteinte de l'épithélium rénal. Ces symptômes obligent à la plus grande prudence dans la conduite du traitement, il est nécessaire de diminuer les doses, d'espacer les piqûres, et au besoin même de suspendre le traitement.

Signalons encore la possibilité, dans les cas de syphilis nerveuse, d'une phase d'excitation au début du traitement, aggravation passagère des douleurs dans un cas de radiculite, convulsions à type jacksonien dans un cas de paralysie générale. Il est prudent, chez ces malades, de commencer le traitement par de petites doses et de n'atteindre qu'au bout d'une à deux semaines les doses usuelles.

CHAPITRE V

TECHNIQUE — POSOLOGIE — INDICATIONS.

La bonne réussite du traitement dépend, avons-nous dit dans un précédent chapitre, de la technique suivie et de quelques précautions, communes d'ailleurs à l'emploi de tous les dérivés bismuthiques insolubles.

Avant d'entreprendre un traitement bismuthique, il est indispensable d'examiner complètement le malade, et de vérifier en particulier l'état de la bouche et le fonctionnement des reins.

Si la bouche est en mauvais état, s'il existe des dents cariées, des chicots, un dépôt de tartre, toutes causes d'appel pour des lésions de gingivite possible, il faut imposer au malade une revision complète de la cavité buccale par un spécialiste ; sans préjudice des soins d'hygiène buccale qu'il devra observer rigoureusement pendant le traitement et même après la cessation du traitement.

S'il existe des symptômes d'insuffisance rénale manifeste, ou si les épreuves de la valeur fonctionnelle du rein le montrent déficient, constante d'Ambard trop élevée, perméabilité à la phénol-sulfonephtaléine insuffisante, il y a contre-indication absolue à l'emploi de tout dérivé bismuthé insoluble.

Si il existe seulement une albuminurie plus ou moins marquée, mais ne s'accompagnant d'aucun autre symptôme, on est autorisé à tenter le traitement, sous réserve de procéder par doses faibles, espacées, et en surveillant continuellement les urines, au point de vue de leur volume, de la quantité d'albumine, et de l'élimination du bismuth.

Au cours du traitement, les incidents tels que liseré bismuthique (constant après quelques injections), odontalgie, (assez fréquemment signalée), un peu de constipation ou de diarrhée le lendemain de la piqûre, n'ont jamais suffi pour obliger à suspendre le traitement. Seule l'apparition d'albuminurie ou l'augmentation d'une albuminurie déjà existante imposera la plus grande prudence dans la conduite du traitement, et au besoin la suppression du médicament.

Ceci posé, voici la posologie généralement adoptée par les auteurs et par les cliniciens qui ont expérimenté l'hydroxyde de bismuth radifère :

a) Pour les adultes, le traitement d'attaque, dans les cas habituels, consiste en une série de piqûres ainsi constituée :

10 injections de 0gr15 d'hydroxyde de bismuth radifère (donc 0gr13 de Bismuth métal), à raison d'une injection tous les deux jours, soit 1gr50 du produit, donc 1gr30 de Bismuth métal, en 20 jours. On pourrait également procéder à raison de 2 injections par semaine, mais le rapprochement des injections exerce certainement une influence marquée sur la rapidité des résultats. Il faudrait alors faire 2 injections de 0gr30 par semaine. Cette série sera renouvelée après quelques jours de repos (2 à 10 jours), et on fera au besoin une troisième série, en se guidant sur la courbe sérologique.

b) Le traitement d'entretien sera assuré, suivant les cas, par 3 ou 4 séries dans l'année, suivant les réactions biologiques. On pourra, en cas de nécessité, se contenter pour ce traitement de suppositoires, dosés à 0gr20 de produit, et employés par série de 10 à raison d'un tous les deux jours.

c) Dans certains cas de syphilis récentes, chez des sujets robustes, des doses de 0gr30 tous les deux jours ont donné des résultats rapides et n'ont entraîné aucun accident. On a même tenté (Gastou) l'emploi de doses plus fortes, 0gr60 par semaine, jusqu'à 4 injections, soit 2gr40 d'hydroxyde en un mois. Mais ces doses élevées paraissent devoir être réservées à des cas exceptionnels.

d) Dans les cas chroniques, et en particulier dans les syphilis nerveuses, le professeur Sicard conseille l'emploi de doses faibles et répétées : séries de 10 piqûres de 0gr10, à raison de 2 piqûres par semaine, qu'il alterne volontiers, trimestre par trimestre, avec des séries de métarsenobenzol. L'action lente et continue du bismuth présente ainsi son maximum d'efficacité, avec un minimum de risques.

e) Chez l'enfant, on se guidera plutôt sur le poids de l'enfant que sur l'âge ; la dose usuelle étant de 1/2 cgr de Bi-métal par kgr et par semaine ; Clément Simon insiste sur la tolérance des enfants à l'égard des préparations bismuthiques et en particulier de l'hydroxyde de Bismuth. Les ampoules contiennent 0gr03 de produit, soit 0gr026 de Bi-métal, on peut donc se baser sur les chiffres suivants : Chez les nourrissons, 1/2 à 1 ampoule par semaine ; à partir de 4 ans, 2 ampoules par semaine ; à 10 ans, 1 am-

poule tous les 2 jours, les séries étant toujours de 10 injections.

Nous insistons sur quelques recommandations relatives à la technique de l'injection de l'hydroxyde de bismuth radifère en suspension huileuse. Se munir d'une aiguille longue, 5 et même 6 centimètres, si l'on a affaire à un sujet gras, pour faire l'injection rigoureusement intra-musculaire ;

Tiédir et agiter l'ampoule,

Le malade étant couché sur le ventre, enfoncer l'aiguille bien perpendiculairement et jusqu'à sa base, dans la partie haute de la fosse iliaque externe (au-dessus d'une horizontale passant par le sommet du pli fessier), vérifier qu'il ne sort pas de sang par l'aiguille et qu'on n'est pas dans un vaisseau. Ajuster la seringue dans laquelle on a aspiré le liquide sur l'aiguille, en laissant une bulle d'air entre le piston et la partie supérieure du liquide ; injecter lentement, y compris la bulle d'air ; retirer doucement d'abord puis brusquement l'aiguille et la seringue ; exercer une pression légère au point piqué, mais pas de massage ; demander au malade quelques minutes d'immobilité, et autant que possible peu de fatigue dans la journée.

En se conformant à ces indications, on n'observe jamais de réaction locale fâcheuse.

CHAPITRE VI.

ACTION DE L'HYDROXYDE DE BISMUTH RADIFÈRE SUR LA SYPHILIS A LA PÉRIODE PRIMAIRE.

Un fait domine cette partie de la question, fait commun d'ailleurs à l'étude de tous les antisypilitiques : plus le traitement est précoce et énergique, plus on a de chances de se rendre maître de l'infection. Dans les cas où le traitement a pu être commencé avant l'apparition du Bordet-Wassermann ou avant l'apparition des accidents secondaires, l'hydroxyde de bismuth radifère a permis d'enrayer l'évolution ultérieure de l'infection, rivalisant ainsi d'efficacité avec les arsenicaux.

Examinons en détail l'action du médicament, en nous appuyant sur quelques observations particulièrement significatives.

L'accident primaire cicatrise parfois au bout de 3 piqûres (obs. I), parfois au bout de 6 à 7 piqûres seulement (obs. II et III ; l'infiltration se résorbe, un peu plus lentement en général et ne disparaît complètement que quelque temps après la cicatrisation. Dès les premières piqûres, la lésion change d'aspect, la douleur, la sécrétion, la tuméfaction diminuent et la plaie commence à bourgeonner.

Les tréponèmes disparaissent parfois dès la 1ère injection (obs. V), s'ils persistent, ils sont rares et peu mobiles ; on n'en constate jamais après la 3^e injection, c'est-à-dire, 5 à 6 jours après le début du traitement (obs. IV).

Les ganglions satellites du chancre se résorbent en partie sous l'influence du traitement, mais ne reprennent habituellement leur volume normal qu'après une seconde série de piqûres (obs. VI).

L'action sur le Bordet-Wassermann varie suivant la période à laquelle est commencé le traitement.

Si la réaction était encore négative, elle n'apparaît pas (obs. II et III), ou bien elle apparaît transitoirement pour disparaître d'une façon définitive après la 1ère série de piqûres.

Si elle était déjà positive, elle peut être négativée dès la fin de la 1ère série (obs. VII), ou seulement après la

2^e série (obs. VI). Elle est toujours favorablement influencée dès la 1^{ère} série (obs. I et VI), sauf dans certains cas d'infection intense (obs. IV). Dans tous les cas, cette négativation est stable, et on n'a jamais observé de récurrence.

De même, dans tous les cas qui ont pu être suivis dès la période du chancre, on n'a jamais observé d'accidents secondaires ; la prophylaxie de la syphilis est donc parfaitement assurée par le traitement à l'hydroxyde de bismuth radifère appliqué en temps utile.

Enfin, des cas d'arséno-résistance bien caractérisée ont cédé à l'action du bismuth (obs. VIII).

OBSERVATIONS

Les observations qui suivent, ainsi que toutes celles qui figurent dans ce travail, concernent des malades traités par l'hydroxyde spécialisé sous le nom de « Muthanol ».

OBSERVATION I

Chancre induré du sillon balano-préputial.

Gros ganglion indolore dans l'aîne droite.

Wassermann H : 6 1/2.

Traitement : Hydroxyde de bismuth radioactif, 0 gr. 10 tous les deux jours. 10 piqûres.

Cicatrisation complète de l'ulcération après 3 injections.

Après 5 injections : BW H4.

Après 10 injections : BW H7.

OBSERVATION II

Ulcération indurée, sanieuse, du sillon balano-préputial.

Gros ganglion indolore dans l'aîne gauche.

Wassermann négatif H8.

Traitement : Hydroxyde de bismuth radioactif, 0 gr. 10 tous les 2 jours.

Cicatrisation du chancre en 7 injections. 2 séries de 10 injections.

Le Wassermann reste négatif.

Pas d'accidents secondaires.

OBSERVATION III

La malade, âgée de 21 ans, enceinte de 5 mois environ, présente une uréthrite avec vulvite intense.

Quelques jours après son entrée apparaissent sur la grande lèvre droite des lésions érosives, indurées, d'aspect chancereux, avec adénopathie inguinale à droite.

La recherche du tréponème est positive.

Le Wassermann, négatif à l'entrée, reste négatif après la constatation des lésions syphilitiques.

Traitement : hydroxyde de bismuth radioactif.

Une injection tous les trois jours jusqu'à concurrence de 10, à raison de 0 gr. 10 les deux premières et de 0 gr 20 pour les autres.

A la 6^e injection, il ne reste aucun reliquat des lésions vulvaires, l'infiltration a disparu, et l'adénopathie est en voie de régression.

Six jours après la dernière piqûre, le Bordet-Wassermann et le Hecht restent négatifs.

Conclusion : Traitement d'une femme syphilitique primaire en état de grossesse, par l'Hydroxyde de bismuth radioactif.

Bonne tolérance locale, pas de stomatite, pas d'influence nocive sur l'évolution de la grossesse ; cicatrisation rapide des accidents et Wassermann maintenu négatif.

A signaler un peu d'odontalgie et de diarrhée.

OBSERVATION IV

Entre le 23 février 1922, porteur d'un énorme chancre ulcéro-ecthymateux du fourreau, mesurant 4 cm de long sur 3 de large. Apparition 2 mois auparavant. Aucun traitement local ni général. Le malade présente une poly-adénopathie intense et est en pleine éruption secondaire, avec accidents multiples : roséole confluyente, syphilides papuleuses du tronc, plaques muqueuses buccales. Nombreux tréponèmes dans les plaques muqueuses et dans le chancre.

Bordet-Wassermann le 24 février : fortement positif.

Traitement : 1 injection de 0 gr 10 tous les 2 jours, bien tolérée localement et sans réaction générale.

Après 3 injections, le chancre rétrocede, se cicatrise de la périphérie vers le centre, avec nombreux bourgeons cicatriciels recouvrant la surface cruentée.

Après 6 injections, la cicatrisation est faite aux 2/3. Les accidents cutanés ont disparu.

Les tréponèmes ont disparu du chancre et des plaques muqueuses dès la 3^e injection.

Bordet-Wassermann le 3 mars : positif

le 10 mars : positif.

Le traitement a cicatrisé les ulcérations et fait disparaître les lésions cutanées, sans négativer, étant donnée l'intensité de l'infection.

OBSERVATION V

Entre le 7 mars, présentant une ulcération fissuraire du limbe préputial, contenant de nombreux tréponèmes et datant du 20 janvier.

Polyadénopathie correspondante.

Roséole peu marquée à petits éléments maculeux disséminés et fugaces.

Le malade a reçu seulement 1 injection de 0 gr 30, très bien tolérée. Les tréponèmes ont disparu. La cicatrisation des lésions est en bonne voie.

OBSERVATION VI

Début il y a un mois environ, par une écorchure de la face dorsale de la main, ne se cicatrisant pas, et indurée secondairement.

Le malade se présente à nous avec une ulcération indurée

typique du dos de la main, des plaques muqueuses sur le gland et la face interne du prépuce, un gros ganglion dans l'aisselle.

B. W : H 0

Hecht : positif.

Traitement : 10 piqûres de 0 gr 10, à raison de 3 par semaine, jusqu'à 10.

Cicatrisation complète du chancre et des plaques à la cinquième piqûre.

A la dixième : la cicatrice de la main est devenue parfaitement souple, le ganglion de l'aisselle a diminué de moitié.

B. W : H 2.

Hecht : positif.

Après 10 jours de repos, nouvelle série de piqûres, à raison de 0 gr 20 tous les cinq jours, jusqu'à 5 piqûres. Tolérance parfaite.

B. W. : H 8

Hecht : négatif.

Deux mois après, aucun accident n'est survenu.

OBSERVATION VII

Chancre de la fourchette. Plaques muqueuses des grandes lèvres et des amygdales. Plaques muqueuses hypertrophiques au pourtour de l'anus.

B. W. : H 0.

Traitement : 10 injections de 0 gr 10, 3 par semaine.

A la troisième piqûre, les plaques muqueuses de la vulve et des amygdales ont disparu, les plaques hypertrophiques de l'anus sont sèches et très affaissées.

A la fin de la série, disparition complète des accidents.

B. W. : H 8

Hecht : négatif.

Après 2 jours de repos, nouvelle série. Tolérance parfaite.

B. W. : H 8

Hecht : négatif.

Trois mois après, aucun accident n'est reparu.

OBSERVATION VIII

Le malade a été traité par le novarsénobenzol pour un chancre du fourreau, avec présence de tréponèmes à l'ultra, Bordet-Wassermann et Hecht nettement positifs.

Premier traitement : dose globale de novar 6 gr 30.

La cicatrisation est très lente, l'infiltration locale persiste.

Le malade revient 3 semaines après, porteur d'une lésion chancriforme du sillon balano-préputial. Son Wassermann reste complètement positif.

2^e traitement : dose globale de novarsénobenzol 7 gr 30.

En cours de traitement, apparaissent successivement des plaques muqueuses sur le gland, des accidents papulo-érosifs du scrotum, les plaques disparaissent, mais de nouvelles érosions continuent à évoluer. Le malade est nettement arséno-résistant.

Première injection de 0 gr 10 de tartro-bismuthate. La réaction locale est très pénible et le malade marque une grosse appréhension pour la 2^e piqûre.

On remplace alors le tartro-bismuthate par l'hydroxyde de bismuth radifère. 1 piqûre tous les 3 jours, 3 piqûres de 0 gr 10 et 9 piqûres de 0 gr 20.

A la 6^e piqûre, les lésions ont complètement disparu.

Quinze jours après la fin de son traitement, aucune manifestation nouvelle n'est survenue.

Bordet-Wassermann et Hecht : complètement négatifs.

Conclusion : sujet arséno-résistant dant les lésions ont guéri par l'hydroxyde de bismuth, et dont le Bordet-Wassermann s'est négativé par le même traitement.

La tolérance locale et générale a été très bonne.

Aucune trace de stomatite. Odontalgie consécutive à chaque injection.

CHAPITRE VII

ACTION SUR LA SYPHILIS A LA PERIODE SECONDAIRE.

Ici, nous nous trouvons en présence, non plus d'une lésion encore isolée, mais d'une infection déjà généralisée à tout l'organisme. Aussi faut-il s'attendre à ce qu'un traitement plus prolongé soit nécessaire. Néanmoins, dès les premières piqûres, l'amélioration est manifeste.

Le tréponème disparaît des lésions souvent dès la première piqûre, mais au plus tard à la troisième.

La roséole pâlit dès les premières injections, les papules, les syphilides palmaires et plantaires persistent un peu plus longtemps et demandent 6 à 10 piqûres pour leur disparition complète. La leucomélanodermie persiste beaucoup plus longtemps (Clément Simon).⁽²³⁾ Les plaques muqueuses s'épidermisent en 9 à 10 jours, celles de la bouche en particulier cicatrisent après 2 ou 3 piqûres.

La céphalée, l'angine disparaissent après la première ou la deuxième injection, en général ; toujours avant la fin de la première série.

La courbe sérologique subit un fléchissement dès les premières piqûres, mais la négativation n'est pour ainsi dire jamais obtenue avec la première série d'injections (voir pourtant obs. III), et il faut avoir recours à une seconde série après quelques jours de repos pour obtenir cette négativation, qui une fois obtenue, paraît stable. (obs. I).

On n'observe pas de récurrence après le traitement, pas de bismutho-résistance, du moins au point de vue clinique. Au contraire, des malades nettement arséno-résistants (obs. IV) bénéficient du traitement par l'hydroxyde de bismuth radifère.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Plaques muqueuses hypertrophiques de la région vulvaire. Nombreux tréponèmes à l'ultra.

B. W. et Hecht complètement positifs. B W : H0.

Traitement : 10 injections, 1 tous les 3 jours, la 1ère de 0 gr 10, les autres de 0 gr 20.

A la 3^e injection, les lésions vulvaires s'affaissent ; à la 5^e elles ont complètement disparu.

B. W. après traitement H 5.

Un peu plus tard : H 6.

OBSERVATION II

L'accident primaire a passé inaperçu.

Syphilides palmaires. Angine érythémateuse et syphilides ulcéreuses à fausses membranes. Adénopathie.

B. W. : H 2.

Traitement : 0 gr 10 tous les 2 jours. 10 piqûres.

A la 2^e injection, aggravation du mal de gorge.

Après la 3^e, les syphilides palmaires ont disparu et les lésions des amygdales sont en voie de cicatrisation.

A la 8^e, toutes les lésions ont disparu.

B. W. après la 6^e injection : H 5

après la 10^e injection : H 7.

OBSERVATION III

Aucun souvenir de l'accident initial.

Syphilides maculeuses sur l'abdomen, les cuisses, les avant-bras, la paume des mains.

Syphilides érosives sur les petites lèvres.

Angine.

Bordet-Wassermann : H 3.

Traitement : 0 gr 10 tous les 2 jours. 10 piqûres.

Toutes les lésions ont disparu après la 1ère injection.

B. W. après 6 injections H 7.

après 10 injections H 8.

OBSERVATION IV

Malade ayant été atteint d'un chancre induré, avec tréponèmes et B. W. faiblement positif. Il a reçu en 1 mois : 0 gr 30, 0 gr 45, 0 gr 60, 0 gr 90, 0 gr 90, 0 gr 90 de 914, soit une dose globale de 4 gr 05, très forte en raison de la courte durée de la série.

Quinze jours après la dernière injection, il fait une syphilis secondaire floride avec symptômes généraux marqués.

Il reçoit alors une première injection d'hydroxyde de bismuth radioactif qui fait disparaître aussitôt les symptômes généraux et diminuer considérablement les symptômes cutanés.

Ceux-ci disparaissent à la 2^e injection. Le traitement bismuthé est continué.

(Stouffs - Bruxelles Médical, 23 mars 1924.)

CHAPITRE VIII

ACTION SUR LA SYPHILIS A LA PÉRIODE TERTIAIRE

Dans l'ensemble, l'action du bismuth apparaît ici comme nettement supérieure à celle du mercure, comparable à celle des arsénobenzènes en efficacité, mais plus lente et plus prolongée; donc préférable en présence de lésions chroniques. De plus, il est moins nocif que le mercure pour les reins et l'épithélium buccal, et n'a aucune action perturbatrice sur le système cardio-vasculaire, et aucune action toxique sur le foie, contrairement aux arsenicaux. D'où l'intérêt de son emploi chez ces malades tous plus ou moins suspects au point de vue du fonctionnement de leurs glandes rénales et hépatique, et de la souplesse de leur appareil circulatoire.

Etudions plus en détails quelques cas traités par l'hydroxyde de bismuth radifère :

Les accidents tertiaires proprement dits, gommés, ulcérations, ostéo-arthropathies, orchite scléro-gommeuse, cèdent en général à une première série de piqûres, et sans récidives (obs. I, II et III). Il semble avantageux d'associer au traitement bismuthé le traitement par l'iodure de potassium (Clément Simon).

La réaction de Bordet-Wassermann se montre beaucoup plus tenace, et dans bien des cas, ce n'est qu'après un traitement prolongé, des séries répétées d'injections faites à intervalle assez rapproché, qu'on obtient la négativation. Il semble plus avantageux et plus prudent de chercher à l'obtenir par des doses faibles et répétées, que par des doses fortes dont on ne saurait sans inconvénients prolonger l'emploi. Telle est du moins l'opinion du professeur Sicard, à laquelle nous nous rallions entièrement.

D'ailleurs, cette résistance sérologique n'est pas spéciale au bismuth et l'arsenic se heurte à la même difficulté. Certains auteurs (Léri, Tzanck et Péron), admettent même que le pourcentage des négativations obtenues avec le bismuth à la période tertiaire serait plus élevé qu'avec l'arsenic (2 cas sur 3 pour le bismuth, 2 cas sur 4 pour l'arsenic). Cette négativation, une fois obtenue, plus lentement avec le bismuth, serait en même temps plus stable.

Les lésions viscérales chroniques, aortites, néphrite, syphilis hépatique ou pulmonaire ont paru bénéficier notablement du traitement :

Chez les aortiques, qu'il s'agisse d'aortite, d'ectasie ou d'insuffisance aortique, il est indispensable de ménager l'appareil vasculaire (on a vu survenir des crises d'œdème pulmonaire aigu au cours du traitement arsenical), et les reins si souvent déficients chez ces malades, qui supportent mal le mercure. Le bismuth, au contraire, sous réserve de surveiller l'élimination rénale, et de procéder non « par choc brutal, mais par imprégnation lente et continue » (Perrin et Fourcade), est parfaitement toléré. Les signes fonctionnels sont améliorés, la tension artérielle baisse, l'indice oscillométrique diminue, l'aspect radiologique même se modifie (obs. IV, V, VI et VII). Le traitement s'associe utilement à une cure hydro-minérale, en particulier à la cure carbo-gazeuse de Royat.

Dans les néphrites, le problème se pose de façon troublante : doit-on employer le bismuth chez des malades présentant de l'albumine ou des troubles rénaux ? Voici sur ce sujet l'opinion qui paraît généralement admise : l'insuffisance rénale, démontrée par l'analyse chimique ou biologique des urines, contre-indique l'emploi des sels bismuthiques insolubles ; une albuminurie existant seule peut au contraire bénéficier du traitement par l'hydroxyde de bismuth (obs. VIII).

Nous résumons plus loin (obs. IX) une très intéressante observation de syphilis hépatique, à gros foie lisse et douloureux, avec ictère, rapidement et complètement guérie en 2 séries d'injections.

L'observation X concerne un malade, syphilitique ancien, chez lequel des accidents pleuro-pulmonaires ayant pu simuler une tuberculose à marche anormale, furent rapportés à la syphilis et guéris par un traitement mixte, hydroxyde de bismuth et métarsenobenzol.

Enfin, quelques travaux récents (Tessier) ont orienté vers une nouvelle voie l'opinion médicale au sujet de l'ulcère de l'estomac. L'action favorable des sels de bismuth en ingestion est-elle due uniquement à une action topique, ou bien ces produits exercent-ils une action locale, stérilisante et cicatrisante, telle qu'ont pu la constater Sazerac et Levaditi, sur une lésion qui serait le plus souvent d'origine syphilitique ?

Quoi qu'il en soit, Emery et Morin ont pu rapporter l'observation d'un malade, atteint d'ulcère d'estomac, intolérant à l'arsenic, et très amélioré, au cours d'une récursive, par l'hydroxyde de bismuth.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

La syphilis de Mme B., âgée de 45 ans, semble remonter à 1913, à cette époque, angine et éruption diffuse.

En 1918, broncho-pneumonie, otite et surdité bilatérale. En 1920, alopécie, vertiges. En juillet 1922, apparition de nombreuses gomme à l'avant-bras droit et à la jambe droite qui est également atteinte d'exostose.

Trois gomme ulcérées au niveau du genou et de la jambe. Présence de nodules lupiques en placard au bras droit, confirmés par l'examen histologique.

Ebauche d'insuffisance mitrale qui paraît résulter d'une attaque de rhumatisme articulaire aigu dans la jeunesse. Emphysème et déformation thoracique. Foie normal. Urines normales.

Réflexes tendineux normaux. La pupille gauche réagit peu à la lumière.

Séro-réaction positive le 11 juillet.

Traitement à l'hydroxyde de bismuth radifère : 10 injections de 0 gr 30 du 12 au 22 juillet.

Réaction fébrile, 38° à la 9^e et 10^e injections.

Dès la 3^e injection, la surface des gomme bourgeonne, la coloration des bords pâlit et les bourbillons commencent à s'éliminer.

Après la 7^e injection, une gomme est partiellement cicatrisée, les gomme non ulcérées diminuent de volume et tendent à disparaître.

Du 26 juillet au 1^{er} août, sept injections de 0 gr 30, une par jour. Il ne persiste plus qu'une ulcération à moitié cicatrisée.

Pas de modifications de la cavité buccale.

On s'aperçoit que les urines jusqu'alors claires deviennent foncées et laissent un dépôt noir, en même temps présence d'un liséré gingival bismuthique. On constate la présence de bismuth dans les urines.

Celles-ci étant redevenues claires, le liséré n'augmentant pas et pas d'autre signe de stomatite ne se montrant, on reprend du 11 au 19 août le traitement quotidien mais à 0 gr 15.

Le 29 août séro-réaction positive au sérum chauffé et non chauffé.

Depuis cette époque la guérison est restée définitive. L'état général est bon, le liséré bismuthique a disparu depuis longtemps ; mais, malgré un traitement par l'arsenic, la séro-réaction reste complètement positive.

Le point capital de cette observation est la persistance de l'élimination du bismuth par les urines.

Le 5 août, première constatation.

Le 13 septembre, le bismuth persiste, mais semble diminuer.

Le 21 septembre, disparition du bismuth.

Le 13 février 1923, on constate à nouveau du bismuth dans les urines.

La malade élimine donc du bismuth d'une façon intermittente 6 mois après la cessation de tout traitement bismuthique.

Il n'a jamais été constaté chez elle par l'analyse d'altérations rénales.

OBSERVATION II

Employé de bureau, âgé de 60 ans, syphilis à l'âge de 18 ans.

Ulérieurement, adénopathie de l'aîne gauche, ayant nécessité une intervention à la suite de laquelle la jambe a été atteinte de poussées œdémateuses et de troubles veineux et est restée légèrement éléphantiasique.

Sujet depuis plusieurs années à des poussées de fluxion articulaire : le genou se tuméfie, devient douloureux, avec impotence fonctionnelle plus ou moins complète. A l'examen, on constate de la tuméfaction, un empâtément des parties latérales de l'articulation et du cul de sac inférieur. Les insertions tendineuses sont douloureuses au toucher. Les crises douloureuses se renouvellent 3 à 4 fois par an ; le genou reste gros dans l'intervalle.

En 1919, crises angineuses et signes d'aortite ; opacité et élargissement de l'aorte à l'examen radiologique.

Réaction sérologique positive au sérum chauffé et non chauffé.

Traitement : 3 gr 10 de novarsénobenzol, puis 8 injections mercurielles, un mois de K I à 2 gr par jour. Les signes aortiques disparaissent. Les réactions sérologiques deviennent négatives.

En 1921, réapparition des signes articulaires. En novembre 1922, la crise oblige le malade à s'aliter. L'examen montre, en plus de l'empâtément latéral un point extrêmement sensible spontanément et au toucher à la face antérieure de la rotule ; en ce point, tuméfaction, douleur, peau tendue, on a l'impression d'une suppuration profonde.

A la radiographie : véritable érosion osseuse en cupule sur la rotule, points de raréfaction osseuse, taches claires sur le tibia au-dessous des surfaces articulaires qui sont légèrement épaissies et irrégulières. Sur le tibia et le péroné proliférations périostées irrégulières. Tout autour de l'articulation aspect flou des tissus, taches opaques périarticulaires.

Les réactions sérologiques sont redevenues positives.

On pratique tous les 3 jours une injection d'hydroxyde de bismuth radifère de 0 gr 15. Dix injections.

Dès la 6^e, amélioration notable : le malade, impotent depuis 3 semaines, a repris ses occupations et n'a pas eu de nouvelles crises.

Les réactions sont devenues négatives. Il n'a pas été constaté de liséré bismuthique, mais le traitement bismuthique ayant été repris, dès la 4^e injection, le malade a éliminé du bismuth par ses urines dont l'analyse indique une forte proportion d'acide urique.

OBSERVATION III

En mai 1922, le malade se présente avec un testicule droit volumineux, douloureux spontanément et au toucher.

Son affection remontait à 2 mois et s'était développée progressivement. Aucune blennorrhagie récente, pas de manifestations uréthrales.

Le diagnostic d'épididymite a été porté et diverses médications utilisées sans résultats.

Il y a 33 ans, chancre syphilitique. Pendant 6 ans, prises de pilules mercurielles, sans qu'il soit possible de préciser la fréquence des prises et la composition des pilules.

En octobre 1920, deux séries d'injections intra-musculaires d'huile grise ; pas de traitement depuis.

Etat général bon, aucun trouble organique en dehors d'un léger dédoublement du 1er bruit à la pointe avec souffle systolique léger.

Urines normales. Aucun signe du côté des réflexes et du système nerveux.

Le malade ne pouvant se soumettre de suite à une médication par injections, est traité par des suppositoires mercuriels, à 0 gr 10 d'onguent mercuriel double, série de 10.

Revu en juillet 1922. Aucune modification du testicule. Une poussée de furunculose intense est soignée par ingestion de vaccins staphylococciques.

Injections d'hydroxyde de bismuth radifère 0 gr 15 2 fois par semaine jusqu'à 10 injections.

Aucune modification apparente ne se produisant, les injections sont reprises au bout de 15 jours et faites cette fois tous les 2 jours à la même dose de 0 gr 15.

Vers la fin de cette seconde série amélioration progressive et continue. Un mois après la cessation du traitement, le testicule a repris son aspect normal, toute douleur a disparu.

Il n'a pas été fait de séro-réaction, le malade s'y refusant.

Dans ce cas, il semble que la répétition des doses par des injections plus rapprochées ait hâté la disparition des lésions, sans qu'il y ait eu le moindre incident thérapeutique.

OBSERVATION IV

Malade de 53 ans. Aortite spécifique. Syphilis contractée à l'âge de 23 ans. Très mal soigné, le malade ne se doutant pas de la gravité de son mal.

Envoyé à Royat pour dyspnée permanente et douleur rétro-sternale après le moindre effort. T A : 20/11. — Indice oscillogométrique 5 1/2.

A la percussion, l'aorte élargie dépasse le bord droit du sternum de 1/2 centimètre ; le cœur est hypertrophié ; la pointe abaissée bat dans le 6^e espace intercostal.

L'urée sanguine est de 0,62.

La diurèse est abondante (2 l. à 2 l. 1/2 par jour) ; traces d'albumine.

Bordet-Wassermann positif.

Le malade est soumis aux bains carbo-gazeux avec repos d'un jour tous les 4 bains, et à 10 injections d'hydroxyde, 0 gr 10 tous les 2 jours.

Après le 12^e bain et la 6^e piqûre, le malade se sent mieux ; la dyspnée a beaucoup diminué et la douleur rétro-sternale est moins vive. La pression artérielle n'est plus que de 17/10, l'indice oscillogométrique 3 1/2.

L'aorte a perdu de son opacité à la radiologie.

Liséral gingival à peine marqué, mais persistance de l'albumine dans les urines.

Urée sanguine 0,54.

B. W toujours positif.

OBSERVATION V

Malade de 65 ans. Ectasie aortique. Le malade ignore avoir eu la syphilis, donc ne s'est jamais soigné pour cela.

Envoyé à Royat pour crises d'angine de poitrine au moindre effort, et azotémie : Ur : 0,72 malgré un régime sévère.

La radiographie montre une aorte sinueuse, dilatée, avec surélévation de la crosse ; la teinte est foncée. Le cœur présente une dilatation ventriculaire marquée, surtout accentuée sur le ventricule gauche. Les diamètres ne sont pas très supérieurs à la normale, mais la dilatation est manifeste en raison de la forme de la pointe et du rejet du bord droit en dehors du sternum.

L'indice oscillométrique est de 5 au bras droit, 2 au bras gauche.

La diurèse est normale. La tension superficielle de l'urine est 6,96, ce qui donne 65 pour valeur de l'urotoxie. Légère rétention des chlorures : 5 gr 04 par litre.

Bordet-Wassermann moyennement positif.

Le malade est soumis à l'action des bains carbo-gazeux concurremment aux injections d'hydroxyde, 0gr10 tous les jours, avec arrêt de 5 jours après la 5^e à cause de fatigue du malade.

En fin de cure, grande amélioration ; la courbe oscillométrique est meilleure, et moins différente d'un bras à l'autre (indice 3 1/2 au bras droit et 2 1/2 au bras gauche).

Le malade peut marcher sans provoquer de crise angineuse. La radioscopie montre une aorte moins teintée et moins élargie ; le cœur est un peu revenu sur lui-même.

Urée sanguine 0,51.

La diurèse est devenue plus abondante et la tension superficielle des urines est tombée à 6,71, ce qui donne 50 pour la valeur de l'urotoxie. L'élimination des chlorures est passée à 5gr95 par litre.

Bordet-Wassermann légèrement positif.

OBSERVATION VI

Malade de 54 ans. Gros buveur. Syphilis acquise à l'âge de 26 ans. Néphrite et aortite. Léger œdème malléolaire

TA élevée : 29-15 au Pachon ; Indice oscillométrique 6.

A la radiographie : aorte dilatée et athéromateuse avec un cœur légèrement hypertrophié.

Diurèse abondante, mais urines claires, légèrement albumineuses. Tension superficielle 7,20, ce qui donne 93 comme valeur de l'urotoxie. Rétention chlorurée : 2gr25 de NaCl par litre,

Bordet-Wassermann positif.

Le malade est purgé à l'eau-de-vie allemande, et mis à la diète hydro-lactée quatre jours avant tout traitement.

La 1^{ère} semaine : régime déchloruré, un bain tous les 2 jours alternant avec 0gr10 d'hydroxyde.

La pression baisse et les urines s'améliorent.

Continuation du traitement : 2 bains et le 3^e jour 0gr15 d'hydroxyde, jusqu'à la fin de la cure.

A ce moment, l'œdème a disparu, les urines sont plus chargées et plus toxiques. Tension superficielle 6,97, ce qui donne 66 comme valeur de l'urotoxie.

La courbe oscillométrique est meilleure (indice 4 1/2).

OBSERVATION VII (Morel)

Malade de 60 ans. Vieux colonial. Syphilis à 24 ans.

Depuis 5 ans, en traitement. KI à fortes doses.

Des crises dyspnéiques fréquentes ont été mises sur le compte d'un emphysème et d'une bronchite chronique, qui en réalité sont peu décelables à l'auscultation.

Celle-ci révèle par contre un souffle diastolique de la base.

Les bases pulmonaires sont le siège de râles fins, attribuables certainement à un œdème chronique.

Le malade se plaint en outre d'oppression rétro-sternale avec gêne douloureuse par instants dans le membre supérieur gauche.

Dès les premières injections d'hydroxyde, soulagement rapide de tous les symptômes.

Le malade qui avait interrompu son travail pense à le reprendre. Nous lui conseillons d'attendre la fin de la série. Cinq semaines après, il reprend sa tâche et ses camarades qui l'ont vu souffrant depuis si longtemps sont étonnés du résultat obtenu.

Depuis (janvier 1924), l'amélioration se maintient.

OBSERVATION VIII (Gastou)

Malade âgée de 30 ans. Le début clinique de la syphilis a été caractérisé par des plaques muqueuses amygdaliennes traitées par des injections d'Hg I2.

En 1916, à l'occasion d'une grossesse, on constate la présence de 8gr. d'albumine; en même temps, éruption sur les avant-bras et à la paume des mains. Traitée par des injections de benzoate de mercure dont elle ne peut dire la dose ni le nombre, elle accoucha d'un enfant, chétif encore actuellement, mais qui n'a jamais présenté d'accidents.

En 1917, pleurésie droite ayant évolué rapidement sans ponction. Aucun antécédent. Pas de suspicion de tuberculose.

Les urines ont été à plusieurs reprises examinées microscopiquement et inoculées au cobaye sans qu'on puisse déterminer l'existence d'une tuberculose rénale.

En septembre 1920, n'ayant pas subi de traitement depuis 1 an 1/2, le taux d'albumine variait entre 3 et 4 grammes. Aucune manifestation clinique d'insuffisance rénale. Aucun trouble organique. Quantité et qualité normales des urines à une analyse complète.

Traitement par novarsénobenzol intra-veineux, 0gr 15 à 0gr 30 par semaine. Tolérance parfaite en maintenant un régime lacté intégral et ensuite un régime lacto-végétarien; le taux d'albumine varie entre 8 gr et 1 gr 50.

En novembre 1921, à la suite d'un bain froid, l'albumine remonte à 4 gr: régime lacté intégral, repos au lit, ventouses. En décembre, le taux d'albumine est de 1 gr.

Prise de lactate neutre de mercure en solution, 60 à 100 gouttes par jour pendant 20 jours. L'albumine tombe à 0gr 75, puis 0gr 70.

En février 1922, céphalées, douleurs lombaires, les urines diminuent de quantité. Pas de signes cardio-pulmonaires. Pas de fièvre.

Le 22 février, Wassermann négatif. Quantité d'urines 1 l 500, urée par litre 0,26, albumine 2gr 50.

De mars à novembre 1922, le taux de l'albumine oscille entre 1gr 50 et 2 gr, traitements intermittents au tanin, au chlorure de calcium, périodes de régime lacté et lacto-végétarien.

Le 13 novembre 1922. Céphalées. Wassermann positif au sérum chauffé et non chauffé. Albumine 1gr 50.

Traitement au cyanure de mercure intra-veineux, douze injections de 0gr 01, pas d'incidents, pas de modifications dans le taux d'albumine, qui varie entre 1gr 50 et 2 gr.

Le 19 janvier 1923. Albumine 3 gr. Traitement à l'hydroxyde de bismuth, 0gr 15 tous les 6 jours, en surveillant les urines. Les quantités d'albumine varient entre 1gr 50 et 1 gr.

A la 6^e injection, les urines deviennent troubles et diminuent de quantité, malaise gastrique, inappétence, coliques intestinales sans diarrhée, difficulté de parler et de manger, la cavité buccale est douloureuse.

Le 5 mars, stomatite bismuthique surtout localisée autour de la dent de sagesse. Pas d'augmentation du taux de l'albumine : 1gr 50 d'abord, 1 gr les jours suivants.

La stomatite guérit rapidement.

Le 2 mai, l'albumine n'est plus qu'à 0gr 50 par litre. On constate une élimination abondante de bismuth.

Dans ce cas, le bismuth qui a produit une légère stomatite peu durable, a été parfaitement toléré par le rein, et a même entraîné une diminution du taux de l'albumine qu'aucun médicament n'avait donnée.

OBSERVATION IX (Maynet et Sevin, résumée)

Ma'ade de 53 ans, syphilis en 1894, très insuffisamment traitée, (12 pilules d'un sel mercuriel, 2 flacons de sirop de Gibert).

Marié en 1898, sa femme a eu cinq grossesses : 1^e une fausse couche de 4 mois ; 2^e une fausse couche de 6 mois ; 3^e 1 fille vivante, en apparence bien portante, qui meurt à 17 ans de méningite spécifique (vérifiée par ponction lombaire et Wassermann sanguin) ; 4^e et 5^e, 2 enfants vivants et bien portants, ayant tous deux Wassermann et Hecht faiblement positif.

Depuis 1915, quelques troubles digestifs vagues, lenteur des digestions, pesanteur après les repas. Pas d'alcoolisme.

En 1921, à l'occasion d'une plaque décapillée du milieu de la langue, il est soumis à un traitement mixte, 914 et cyanure. En 8 mois, il reçoit environ 15 piqûres de 914, et autant de cyanure intraveineux ; les doses de 914 n'ont jamais dépassé 0gr 60. Le traitement, en général bien supporté, a pris fin en août 1921.

Pendant la durée du traitement et les mois consécutifs, aucun incident anormal ; la plaque de la langue n'a point disparu, les troubles dyspeptiques sont restés sensiblement les mêmes. Pas de douleur, pas d'ictère.

En février 1922, crise douloureuse à forme de colique hépatique, les jours suivants, 2 crises plus légères. Ictère avec urines foncées et matières décolorées.

Morphine, lavements froids, diète, puis uroformine, régime végétarien et solution de Bourget. L'ictère disparaît en grande partie en quelques jours.

Etat relativement satisfaisant avec quelques troubles dyspeptiques vagues jusqu'au mois de décembre, où les troubles s'accroissent notablement.

Le 25 janvier 1923, crise douloureuse analogue à la première. A partir de ce moment, les crises douloureuses deviennent de plus en plus rapprochées, d'abord toutes les semaines, puis tous les jours et même plusieurs fois par jour, l'ictère se fonçant de plus en plus. Amaigrissement rapide, éveillant l'idée d'un néoplasme.

Au moment de l'examen, février 1923, état presque cachectique. Amaigrissement de 14 kgs, teinte jaune sale des téguments et des muqueuses ; crises douloureuses épigastriques, plusieurs fois par jour, urines rouges, fortement urobilinuriques, sans albumine, matières généralement décolorées et pâteuses.

Pas d'ascite, pas de circulation complémentaire.

Gros foie débordant de 3 cm 1/2 le rebord des fausses côtes, lisse, sans irrégularités ni inégalités palpables. Grosse rate, dont la matité est perceptible sur 4 travers de doigt.

Rien au cœur, rien aux poumons, réflexes normaux. B. W et Hecht faiblement positifs.

Diagnostic : syphilis hépatique à forme de cirrhose hypertrophique, forme douloureuse et ictérique.

Traitement : injections intra-musculaires d'hydroxyde de bismuth radifère, à raison de 2 injections par semaine de 0gr 15.

Dès la 3^e injection, diminution, puis disparition des crises douloureuses, rétrocession de l'ictère, amélioration de l'état général.

A la 4^e, le malade peut se lever et vient lui-même recevoir ses piqûres.

Après la 10^e piqûre, véritable résurrection : les douleurs ont disparu, l'ictère est à peine visible. L'appétit revient et le malade a repris 3 kgs. Le foie a diminué de volume; la rate reste perceptible.

Après quelques jours de repos, le traitement est repris. L'amélioration continue, état général excellent, l'embonpoint revient ; à la 20^e piqûre, le malade se considère comme absolument guéri. Le foie paraît normal.

Wassermann et Hecht négatifs.

Une radioscopie après lavement d'air montre que les contours du foie et de la rate sont réguliers et leur opacité homogène. La rate reste augmentée de volume, mais le foie semble avoir repris des dimensions sensiblement normales ; il mesure 13cm sur la ligne mamelonnaire et son bord affleure le rebord costal.

Après 3 semaines de repos, reprise du même traitement.

Deux points sont intéressants dans cette observation : la place prédominante de l'ictère dans le tableau clinique ; le résultat vraiment remarquable du traitement bismuthé qui a amené en quelques jours la disparition des douleurs, la rétrocession de l'ictère, l'amélioration de l'état général, et en quelques semaines, la diminution de volume du foie.

Le traitement a été très bien supporté, il n'y a jamais eu de menace de stomatite ; les traces d'albumine que le malade présentait avant le début du traitement, alors qu'il était en plein état cachectique, n'ont pas augmenté, et seul le liseré gingival a marqué l'imprégnation bismuthique de l'organisme.

OBSERVATION X (Gastou, résumée)

Malade traité antérieurement pour des accidents spécifiques, avant l'arsenobenzol.

Depuis 1912, Wassermann négatif à plusieurs reprises : 1912, 1913, 1916, 1918.

En 1919, leucoplasie linguale. Wassermann positif. Le dernier traitement (huile grise) datait de 10 ans. On le reprend, sur le désir du malade, mais en lui associant une série intra-veineuse de 914.

1920. La leucoplasie est améliorée, mais persiste. B. W. positif.

1921. B. W. faiblement positif. Traitement mercuriel. Amélioration.

Juin 1922. Le malade aurait maigri de 8 kilogs en 8 jours et a 38 tous les soirs. (en 1913, pleurésie purulente à gauche ayant nécessité un empyème). Respiration très diminuée, sibilances à gauche. Pas d'autres signes pulmonaires. Foie légèrement hypertrophié ; rate perceptible. Ni sucre, ni albumine.

Soupçonnant une tuberculose à marche anormale, on fait un examen radioscopique : sommets normaux. 1 ombre très nette au niveau de la scissure interlobaire gauche. Rien à l'aorte et au médiastin.

Le malade est obligé de s'aliter. L'amaigrissement et la fièvre continuent.

Léger emphysème des sommets ; frottements aux 2 bases. Dans la zone interlobaire gauche submatité. Respiration diminuée. Gros frottements.

On admet la possibilité d'une syphilis pulmonaire.

Le malade reçoit 7 injections d'hydroxyde à 0 gr 15 et 2 à 0 gr 30, alternées avec 6 injections sous-cutanées de métarsenobenzol et des intervalles de repos.

Après 27 jours de traitement, la température revient à la normale, les signes pulmonaires disparaissent, l'appétit, les forces et le poids reprennent peu à peu.

En février 1923, la leucoplasie est très améliorée ; l'état général reste bon. La séro-réaction est positive au sérum non chauffé et négative au sérum chauffé.

En avril 1923, c'est-à-dire 9 mois après cessation du traitement bismuthique, on constate à l'analyse chimique la présence du bismuth dans les urines.

CHAPITRE IX

ACTION SUR LA SYPHILIS NERVEUSE

Ce chapitre nous paraît présenter un intérêt tout particulier, et ce, un double point de vue.

En effet, c'est en expérimentant sur des cas de syphilis nerveuse que Fourcade, Jaloustre et Lemay ont démontré pour la première fois l'efficacité et la parfaite innocuité de l'hydroxyde de bismuth radifère.

D'autre part, c'est dans ces cas de syphilis nerveuse que les syphiligraphes ont eu à enregistrer les plus nombreux insuccès de l'Arsenic et du Mercure. Si donc il est prouvé que le Bismuth est susceptible d'agir dans ces syphilis rebelles jusqu'ici à tout traitement, il devient tout spécialement indiqué comme spécifique des syphilis nerveuses.

Il semble établi, actuellement, que le bismuth se montre efficace dans les cas de neuro-syphilis proprement dite, alors que son action est moindre ou même nulle dans les cas de parasyphilis et en particulier dans la paralysie générale avancée ; il semble alors tout au plus capable de fixer les lésions et d'en arrêter parfois l'évolution pour un temps plus ou moins long, mais on ne peut parler de véritable guérison.

Les résultats obtenus sont moins surprenants si l'on veut bien se rappeler que le bismuth, et en particulier l'hydroxyde de bismuth radifère, a été retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien et dans le tissu cérébral, et que, d'autre part, l'un des symptômes les plus fréquemment observés chez les animaux en expérience a été l'excitation des centres convulsivants du bulbe et l'exagération de la réflectivité médullaire. On pouvait donc prévoir une action en quelque sorte élective du bismuth sur le système nerveux.

On est en droit d'espérer que cette action peut être plus rapide et plus efficace si l'on emploie un composé comme l'hydroxyde, plus vite et plus facilement absorbé par les tissus que les composés organiques à grosse molécule.

Les résultats obtenus sont pleinement encourageants. Les essais faits dans le service du docteur A. Marié, à Ste-Anne, ont porté sur une vingtaine de malades, atteints d'accidents nerveux graves, d'origine spécifique. Ces

malades ont reçu l'hydroxyde de bismuth radifère en suspension huileuse, à la dose de 0gr10 à 0gr20 tous les 2 jours, jusqu'à 10 piqûres ; une nouvelle série était commencée après 10 jours de repos.

Quelques-uns de ces malades avaient reçu au début des injections de tartro-bismuthate, mais ce médicament avait dû être abandonné, en raison de la douleur et des nodosités qu'il provoquait.

Les premières piqûres ayant dans quelques cas déterminé des crises d'excitation passagère, qui pouvaient être dangereuses en particulier chez des paralytiques généraux, on fut conduit à commencer le traitement par des doses faibles : injections de 0gr05 la première semaine.

Dans tous ces cas, concernant des malades gravement atteints et présentant des lésions avancées, on constata une amélioration manifeste, suffisante pour permettre au malade de reprendre une vie active, soit dans l'intérieur de sa famille (obs.I), soit même (obs II) dans une administration.

Depuis, les essais se sont multipliés, avec des résultats plus probants encore :

Le professeur Sicard signale les bons effets de l'hydroxyde de bismuth radifère sur les syphilis chroniques nerveuses, il emploie des doses faibles, 0gr10 par piqûre, et un traitement prolongé, 3 à 4 piqûres par semaine jusqu'à concurrence de 20 injections, qu'il alterne volontiers avec des séries arsenicales. Il a obtenu ainsi des succès dans des cas de tabes, d'hémiplégie, de paraplégie chronique.

Signalons encore quelques observations typiques, choisies à titre d'exemple :

Guérison fonctionnelle complète dans une méningo-radculite, ayant résisté au mercure, à l'arsenic et à l'iode (obs. III), amélioration notable dans un cas de radculite cervicale (obs.IV) ; amélioration considérable d'une hémiplégie droite avec aphasie (obs. V). On constate dans le tabes, une amélioration marquée des douleurs, des troubles moteurs et des troubles sphinctériens (obs.VI) ; dans la paralysie générale, des rémissions avec amélioration de l'état général (obs. VII) ; des malades dont les troubles mentaux avaient nécessité l'internement, ont pu être remis en liberté après un traitement bismuthique ; une psychonévrose à type de mélancolie anxieuse, accom-

pagnant une hémiplégie vieille de 2 ans a été complètement guérie (obs. VIII).

Nous étudierons dans un chapitre spécial l'action du produit sur la courbe sérologique dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Malade de 40 ans ; dégénérescence mentale, alcoolisme chronique et symptômes de P. G. au début : excitation intellectuelle désordonnée à type maniaque ; euphorie morbide ; vagues tendances mégalomaniaques, léger embarras de la parole.

Wassermann positif. Signe d'Argyll. Exagération des réflexes. Tremblement.

Après une série de piqûres, le malade est plus calme, parle raisonnablement, et peut reprendre la vie de famille.

OBSERVATION II

Malade de 42 ans. Paralysie générale confirmée. Signe d'Argyll, tremblement ; embarras de la parole.

Euphorie, impatiences, oublis.

Traitement : 12 piqûres d'hydroxyde.

Rémission suffisante pour permettre au malade de reprendre son emploi dans une administration.

OBSERVATION III (Vialard-résumée)

Matelot, 22 ans, entre à l'hôpital de Rochefort le 29 juin 1922 pour sciatique : souffre des muscles de la nuque, du dos et de la face postérieure des membres inférieurs.

En novembre 1917, aurait présenté des papillomes au niveau du sillon balano-préputial, cautérisés au thermo. Aucun traitement spécifique. N'aurait jamais présenté d'accidents (roséole, plaques buccales, etc.).

En novembre 1921, hospitalisé pendant 3 jours pour des courbatures.

A son arrivée, douleurs musculaires : nuque, dos, lombes et surtout membres inférieurs.

Inspection : pas de déformation, pas d'augmentation de volume ni d'atrophie, pas de soubresauts tendineux.

Palpation : sensibilité cutanée normale ; sensibilité profonde exagérée sur le trajet des sciatiques droit et gauche. Points de Valleix positifs. Palpation des muscles de la nuque et de la région ilio-lombaire douloureuse.

Pas de Kernig. Réflexes tendineux normaux.

Station debout : Pas de Romberg. Marche normale, sauf une légère raideur des membres inférieurs.

Mouvements passifs : Lasègue positif. Abduction de la cuisse douloureuse. Flexion et rotation de la tête s'effectuent bien.

Articulations normales, sauf la temporomaxillaire, où les mouvements de mastication provoquent de la douleur. Rien au squelette.

Traitement par le salicylate de soude, 6 grammes par jour pendant 6 jours. Inefficacité absolue. On pense à une syphilis méconnue.

1er juillet B. W. faiblement positif H/5.

Le 6 juillet, le malade qui jusque là pouvait se lever et marcher, présente du dérochement des membres inférieurs. Sensibilité cutanée normale. Aucun trouble sphinctérien. Examen de la colonne vertébrale négatif. Réflexes tendineux des membres inférieurs abolis. Ni diplopie, ni strabisme, pas de troubles oculaires. Céphalée modérée, surtout nocturne. Aucun stigmate de syphilis acquise ou héréditaire. Micropolyadénopathie. Cicatrice non indurée sur la face dorsale du sillon balano-préputial.

Traitement : cyanure de Hg intra-veineux quotidien 0 gr 02.

8 juillet : même état ; motilité des membres inférieurs très diminuée. Sensibilité conservée ; réflexes tendineux et cutanés abolis. Babinski négatif.

Réflexes oculaires normaux.

Diminution de la force du membre supérieur gauche.

Ponction lombaire : pas de microbes

Quelques lymphocytes

Albumine : plus de 6 grs (mais liquide hématique)

Sucre 0,75 0/00

B. W. négatif H-8.

Injectons de cyanure jusqu'au 14.

Le 15 : la paraplégie motrice est complète.

Ponction lombaire : lymphocytose

B. W. positif H-4

Benjoin colloïdal fortement positif.

On associe le sulfarsenol, 0 gr 18 tous les 4 jours, au cyanure quotidien dans l'intervalle.

Aucune modification.

Le 21 : paralysie faciale gauche, avec participation du facial supérieur.

Du 29 juillet au 11 août, KI et NaI 3 gr par jour.

Le 11 août, aucune amélioration. On décide un traitement par l'hydroxyde de bismuth radifère.

Le 11 août, 0 gr. 075, injection indolore.

Le 13 août, 0 gr 11, légère douleur, aucune réaction.

Le 14, quelques mouvements volontaires des orteils des 2 pieds.

Le 15, légère flexion. Ni crampes, ni douleurs musculaires.

Le 18, le 20, le 22, 0 gr 15 d'hydroxyde.

Le 22, flexion de la jambe sur la cuisse et de la cuisse sur le tronc devient possible aux 2 membres.

Rétrocession de la paralysie faciale.

Le 24, 26, 28, 30, 0 gr 15 d'hydroxyde. Aucun signe d'intolérance.

Le 16 septembre, le malade peut descendre de son lit.

Le 22, 2^e série d'injections à 0 gr 15, 2 par semaine.

Le 7 octobre, le malade marche sans béquilles, en s'aidant d'une canne.

Présence de bismuth dans les urines.

Le 14, marche sans canne.

Réflexes tendineux abolis.

Le 20, B. W. : H-8.

Le 9 novembre, mobilité complètement récupérée. L'atrophie disparaît. Aucun trouble des réactions électriques.

Aspect ichtyosique de la peau (trouble trophique ou dermite bismuthique ?).

La radiographie montre un dépôt important de sel bismuthique au niveau des points d'injection, 35 jours après la dernière injection.

Le 13 novembre, le malade sort, guéri. Il se refuse à la ponction lombaire.

OBSERVATION IV

Malade de 47 ans. Syphilis en 1900 traitée par le mercure.

Début des douleurs en 1921.

Depuis mars 1922, douleurs continuelles avec exacerbations paroxystiques d'une violence extrême, dans l'épaule, le bras et au niveau de la 7^e cervicale. Hyperesthésie cutanée, légère atrophie musculaire.

Les phénomènes objectifs sont surtout apparents sur le territoire des 4^e, 5^e et 6^e cervicales.

Aucune lésion apparente à la radiographie.

B. W. négatif.

Traitement : 2 séries de piqûres d'hydroxyde, 1 piqûre tous les deux jours.

Les premières piqûres semblent exagérer les douleurs. Ensuite, amélioration progressive.

A la fin de la 1^{ère} série les douleurs violentes ont disparu. Quelques accès atténués.

Après la 2^e, les accès ne reparaissent plus, sauf quelques petits accès, sans comparaison possible avec les accès antérieurs.

Nous revoyons le malade six mois après complètement guéri. Il a fait comme traitement d'entretien deux séries de suppositoires à 0 gr 20 d'hydroxyde.

OBSERVATION V (Fourcade)

Malade de 38 ans. Syphilis ignorée.

En décembre 1922, ictus nocturne. Consécutivement hémiplegie droite complète, flasque, paralysie faciale gauche, anarthrie et aphasie.

B. W. négatif H-8.

Traitement : hydroxyde radifère, 2 piqûres de 0 gr 10 la première semaine. 3 piqûres de 0 gr 15 les semaines suivantes, jusqu'à 10 piqûres.

Dès la 4^e piqûre, les symptômes d'aphasie disparaissent. Le malade ne dit plus les mots les uns pour les autres, mais l'embarras de la parole persiste ; la paralysie faciale est en voie de régression ; le malade commence à remuer la jambe dans son lit.

A la fin de la 1^{ère} série, un mois après l'ictus, le malade se lève et peut marcher avec une canne. La paralysie faciale n'est plus visible qu'à certains moments ; l'embarras de la parole a beaucoup diminué.

Le malade peut faire quelques mouvements d'abduction du bras ; l'intelligence reste affaiblie.

Un traitement périodique est institué ; à fin juillet 1923 le malade a reçu 5 séries de piqûres, avec des repos intercalaires de 15 jours à 3 semaines.

Guérison complète de la paralysie faciale, de l'aphasie. Amélioration considérable de l'embarras de la parole, le malade n'acrocche plus qu'aux mots d'épreuve.

L'intelligence, quoiqu'un peu diminuée, a permis au malade la reprise de la direction de son affaire industrielle.

Le malade peut faire des kilomètres dans la journée sans l'aide d'une canne ; il fauche encore un peu.

Le bras reste paralysé partiellement et légèrement contracturé. Néanmoins les mouvements d'élévation du bras sont aisés, la flexion de l'avant-bras sur le bras est partielle. Quelques mouvements incomplets de pronation et de supination sont possibles ; les doigts restent paralysés et contracturés en flexion.

Aucun accident en cours de traitement ; tolérance parfaite ; état général excellent.

OBSERVATION VI (Gastou)

Malade atteint d'une incoordination telle qu'il ne peut sortir sans être accompagné et soutenu. Il monte péniblement les escaliers et les descend encore plus difficilement.

Cet état s'est accentué depuis quelques mois. Il ne peut préciser exactement le début de l'incoordination. Il présente depuis plusieurs années des douleurs, qualifiées de rhumatismes. Il n'a aucun souvenir d'accidents ayant pu faire penser à la syphilis.

Wassermann positif.

Traitement : novarsenobenzol et mercure. Le malade supporte difficilement l'arsenic intra-veineux, qui lui est donné aux doses progressives de 0 gr 15, 0 gr 40, 0 gr 60. A 0 gr 60, phénomènes d'intolérance. Le malade à ce moment cesse le traitement par suite de circonstances indépendantes de sa volonté.

Un mois après, l'incoordination reste à peu près au même point.

Traitement par l'hydroxyde de bismuth radifère : 10 injections à 0 gr 15, 1 tous les 2 jours. Bien supporté.

La nécessité d'un voyage arrête le traitement. Cinq à six semaines après, le malade sort sans être accompagné, monte et descend les escaliers sans canne. C'est à peine s'il a encore une légère incoordination motrice. Les troubles urinaires qu'il accusait autrefois ont disparu ainsi que les douleurs qui n'existent plus qu'à l'état fugace et très espacées.

Le Wassermann n'a pu être refait.

OBSERVATION VII

Malade de 49 ans. Paralyse générale confirmée.

Wassermann positif.

Traitement : deux séries de 10 piqûres à 0 gr 10, séparées par 15 jours de repos.

Après les 2 premières piqûres, soubresauts musculaires à type jacksonien du côté gauche avec exophtalmie à droite.

Disparition rapide de ces accidents.

Ensuite rémission complète avec amélioration de tous les phénomènes psychiques et de l'état général,

Huit mois après l'amélioration se maintient, mais il persiste une grosse amnésie de fixation.

Le malade a pu reprendre ses affaires en partie.

Un an après, même situation.

OBSERVATION VIII (Fourcade)

Malade de 50 ans. En 1920, ictus avec hémiplégie gauche et paralysie faciale droite. B. W. négatif. Traité par Hg et KI. Amélioration.

En 1922, crise de mélancolie anxieuse. Le malade abandonne complètement ses affaires, passe ses journées à geindre et à pleurer, se croit fini à tout jamais au point de vue physique et intellectuel. Crises anxieuses d'une violence extrême.

Hémiparésie gauche. Inégalité pupillaire et rigidité à la lumière. Hypertension artérielle : TA = 23/12.

B. W. négatif.

Traitement : 2 séries de 10 piqûres à raison de 3 piqûres de 0 gr 10 par semaine.

Grande amélioration dès la 4^e piqûre.

Guérison complète de l'état mélancolique à la fin de la 1^{ère} série. Augmentation de la force musculaire et atténuation de l'hémiparésie.

Les pupilles réagissent à la lumière.

La tension artérielle reste élevée : TA = 19/11.

Pendant 18 mois le malade a reçu 3 séries de 10 piqûres à 0 gr 15.

La guérison s'est maintenue.

CHAPITRE X

ACTION SUR LA SYPHILIS HÉRÉDITAIRE

Les sels insolubles de bismuth ayant donné de bons résultats et ayant été parfaitement tolérés par les enfants et même par les nourrissons, nous nous proposons d'étudier l'action de l'hydroxyde de bismuth radifère dans les cas d'hérédo-syphilis. Le traitement devra porter, d'abord, à titre prophylactique, sur la femme enceinte, toutes les fois que ce sera possible. L'action du produit sera étudiée d'autre part, dans les cas de syphilis héréditaire précoce, et dans les cas de syphilis héréditaire tardive.

CHAPITRE XI

RÉSUMÉ DE L'ACTION SUR LE BORDET-WASSERMANN.

Il résulte des précédents chapitres que la réaction de Bordet-Wassermann se montre favorablement influencée par le bismuth, quelle que soit la phase de la maladie, cette action favorable étant évidemment d'autant plus rapide et sûre qu'on intervient plus précocement.

Quelques faits nous paraissent devoir être plus particulièrement mis en lumière :

La possibilité de réaliser par l'hydroxyde de bismuth, une véritable « cure abortive » de la syphilis, dans les cas où l'on a pu intervenir avant l'apparition d'une réaction positive.

La façon progressive et continue dont se produit la négativation de cette réaction positive, quand elle existe. Dans de nombreux cas, la réaction, restée positive ou à peine améliorée après une série de piqûres, se montre négative à un nouvel examen, quelques jours ou quelques semaines plus tard, en dehors de tout nouveau traitement ; le bismuth, resté en réserve en quelque sorte au lieu d'injection, se libérant peu à peu et réalisant une véritable imprégnation de l'organisme.

La stabilité de la négativation ainsi obtenue. On a pu constater, après une seule série de piqûres, une négativation se maintenant au bout de plusieurs mois même en l'absence de traitement ultérieur. Clément Simon considère cette stabilité comme un avantage marqué du bismuth sur les arsénobenzènes : avec ceux-ci, on obtient des résultats peut-être plus brillants, mais moins solides, et une réaction, devenue rapidement négative peut fort bien redevenir positive au cours du traitement ou après la cessation de la cure.

La possibilité de négativer par un traitement bismuthé des réactions sérologiques ayant résisté à l'arsenic. Ces Bordet-Wassermann arséno-résistants cèdent au bismuth dans 5 cas sur 6 (André Léri, Tzanck et Péron).

Enfin l'action du bismuth sur les réactions biologiques, chimiques et cytologiques, du liquide céphalo-rachidien,

dans les cas où l'on peut réaliser un traitement suffisamment régulier et prolongé. Fourcade a étudié tout particulièrement, au point de vue de l'évolution des réactions sérologiques dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, quelques malades qu'il a traités par l'hydroxyde de bismuth radifère. Chez ces malades, qui ont reçu chacun 3 séries de 20 piqûres, séparées par un repos de 3 semaines entre chaque série, il a obtenu la négativation du Bordet-Wassermann dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, ainsi qu'une chute complète de l'albuminose et de la lymphocytose rachidienne (obs. I, II, III, IV et V.)

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (Tabes).

A. A. 36 ans. A présenté en 1919 une ulcération suspecte de la verge. Aucun traitement.

En 1922, troubles oculaires ; les réflexes rotuliens, radiaux et achilléens sont abolis ; la pupille droite, irrégulière, ne réagit pas à la lumière.

Août 1922 : B. W. sanguin H-8

B. W. liquide céphalo-rachidien H-5

Leucocytes : 66

Albumine : 0,44.

De septembre 1922 à juillet 1923, le malade reçoit 3 séries d'hydroxyde de bismuth radifère, de 20 piqûres chaque, à raison de deux injections de 0 gr 15 par semaine, avec un repos intercalaire de trois semaines entre chaque série.

Août 1923 : B. W. sanguin H 8

B. W. liquide céphalo-rachidien H-8

Leucocytes : 0,7

Albumine : 0,24.

OBSERVATION II (Tabes)

Malade de 46 ans. Aucun souvenir de l'accident initial. Douleurs à type fulgurant dans les membres inférieurs.

Les pupilles réagissent bien à la lumière.

Les réflexes rotuliens sont abolis, le signe de Romberg positif.

Juin 1922. B. W. sanguin H-5

B. W. liquide céphalo-rachidien H 5

Leucocytes 358

Albumine 0,75.

De Juin 1922 à juin 1923, 3 séries de 20 piqûres de 0 gr 15, 2 par semaine. 3 semaines entre chaque série.

Au cours de la 1ère série, de juin à septembre, la courbe sérologique passe par H5, H6, H6, H7.

Après la 2^e série B. W. sanguin et B. W. liquide céphalo-rachidien entièrement négatif, H8.

Juin 1923. B.W. sanguin H8

B. W. liquide céphalo-rachidien H8

Leucocytose 3,1

Albumine 0,36.

OBSERVATION III - Tabes incipiens.

Malade de 32 ans. Chancre du prépuce en 1913.

Aucun soin.

En août 1919, quelques troubles légers de la marche, disparition des réflexes achilléens. Réaction paresseuse des pupilles à la lumière. B. W. sanguin positif H 2.

Traité par 606 et huile grise.

Septembre 1920 : B. W. sanguin H8

B. W. liquide céphalo-rachidien H-8

Leucocytes 19,6

Albumine 0,45.

30 injections de novarsénobenzol, de 0,15 à 0,75.

Juin 1921, B. W. sanguin H8

B. W. liquide céphalo-rachidien H8

Leucocytes 74

Albumine 0,40

Juillet 1922 B. W. liquide céphalo-rachidien H-1

Leucocytes 71,2

Albumine 0,62.

3 séries de 20 piqûres d'hydroxyde à 0 gr 30, 2 piqûres par semaine. 1 mois entre chaque série.

Août 1923. B. W. liquide céphalo-rachidien H 5

Leucocytes 8,2

Albumine 0,32.

OBSERVATION IV

Malade de 44 ans. Chancre en 1919. Pas traité.

Mars 1922 : 606, novarsénobenzol et huile grise.

Mai 1922 : B. W. liquide céphalo-rachidien H-3

Leucocytes 47

Albumine 0,40

3 séries de 20 piqûres d'hydroxyde à 0 gr 30, 2 piqûres par semaine. 3 semaines de repos entre chaque série.

Mai 1923 fin de traitement.

Juin 1923. B. W. liquide céphalo-rachidien H8.

Leucocytes 2,3

Albumine 0,30.

OBSERVATION V - Syphilis nerveuse, pseudo P. G.

Malade de 36 ans. Syphilis ignorée. En mai 1920, signes de méningite. Ponction lombaire positive. Traitement par 606.

Rechute en 1922. Céphalalgie, vertiges, embarras de la parole, troubles intellectuels.

Traité par 606 et novarsénobenzol.

Décembre 1922, après le traitement :

B. W. sanguin H-5

B. W. liquide céphalo-rachidien H-0

Leucocytes 212,8

Albumine 0,54.

3 séries de 20 piqûres d'hydroxyde à 0 gr 30. 3 semaines entre chaque série.

Novembre 1923 : B. W. sanguin H8

B. W. liquide céphalo-rachidien H7

Leucocytes 2,5

Albumine 0,25.

CONCLUSIONS

I. Le Bismuth est actuellement classé parmi les anti-syphilitiques, à côté de l'Arsenic, nettement au-dessus du Mercure.

II. Parmi les composés du bismuth seuls les composés insolubles paraissent actuellement devoir être retenus. Nous donnons notre préférence à l'hydroxyde de bismuth radifère en suspension huileuse.

III. Ce choix repose : a) d'une part sur la forme chimique même du médicament : composé simple, donc facilement absorbable et peu toxique ; le plus riche en bismuth métal, donc aussi actif que possible.

b) d'autre part, sur l'incorporation au bismuth, d'une petite dose de radioactivité qui a pour effets :

d'exercer une action catalytique sur la transformation et l'absorption du bismuth,

d'activer la leucocytose,

de s'opposer à l'anémie bismuthique,

de stimuler l'activité fonctionnelle du foie

de relever l'état général des malades.

IV. Il n'exerce aux doses usuelles aucune action nocive sur l'organisme, ne détermine aucune réaction locale ou générale fâcheuse, en particulier aucune réaction douloureuse.

V. Il est d'un emploi facile et à la portée de tous les praticiens.

VI. Il s'est montré actif vis-à-vis de l'infection tréponémique à toutes ses phases et sous toutes ses formes, efficacité démontrée par la guérison des lésions et par la négativation de la réaction de Bordet-Wassermann ; et cette efficacité a été manifeste même dans des cas nettement hydrargyro, et arséno-résistants.

ANNEXE

LABORATOIRE DE CHIMIE GÉNÉRALE
UNIVERSITÉ ROYALE DE BOLOGNE

SUR LA RADIOACTIVITE DU PRODUIT « MUTHANOL »

La présente étude a été faite avec des ampoules de « Muthanol » prélevées sur diverses boîtes prises dans le commerce.

Nous avons ouvert 10 de ces ampoules, versé le contenu dans un verre à précipité, et lavé à plusieurs reprises les ampoules ainsi que les petites billes de verre y contenues au moyen d'éther de pétrole, de façon à les expurger entièrement des matières qui y adhéraient.

Ces matières constituées par une suspension d'hydroxyde de bismuth dans l'huile d'olive, furent extraites au moyen d'éther de pétrole, (P. eb. 60°), pour séparer complètement l'hydroxyde de bismuth du milieu huileux.

Les solutés obtenus, évaporés et calcinés au rouge sombre, ne présentaient aucune radioactivité de quelque sorte que ce fut, en présence d'un appareil de Spindler très sensible (capacité électrostatique 4.86 cent.). En conséquence la radioactivité devait se trouver concentrée dans l'hydroxyde de bismuth dégraissé.

Ce dernier fut desséché dans une étuve à 105° et pesé. Il en résulta que chaque ampoule contenait en moyenne :

gr. 0.156 d'hydroxyde de bismuth.

DETERMINATION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DE LA RADIOACTIVITE

L'hydroxyde de bismuth sec et dégraissé fut placé dans un électroscope de Gunther et Tegetmeyer, de cm. 10.9 de capacité électrostatique et se révéla notablement actif.

La totalité de l'hydroxyde de bismuth extrait des 10 ampoules fut introduite dans un tube de verre témoin qui fut ensuite fermé à la lampe. Le produit fut laissé, dans ces conditions, *pendant un mois environ*, de sorte que *l'équilibre radioactif fut pratiquement atteint* entre les produits de désintégration de la substance radioactive de nature encore inconnue qui devait donner l'activité au produit.

Une fois ce laps de temps écoulé, le tube fut *comparé* avec un tube de verre de mêmes dimensions contenant 1 milligr. de *bromure de radium* ($\text{RaBr}_2, 2\text{H}_2\text{O}$) très précisément pesé.

Nous pouvions donc ainsi comparer *l'activité due aux rayons γ* émis par les deux tubes.

L'examen fut opéré au moyen d'un appareil très sensible de Spindler (capacité électrostatique 4.86m) ; il en résulta que l'activité gamma d'une ampoule de Muthanol équivaut à 0.14 microgrammes de $\text{RaBr}_2, 2\text{H}_2\text{O}$.

RECHERCHES SUR LA NATURE DE L'ÉLÉMENT RADIO-ACTIF CONTENU DANS LE MUTHANOL.

Pour rechercher la nature de l'élément radioactif auquel le Muthanol doit sa notable activité, j'ai traité tout le produit en solution chlorhydrique de laquelle j'ai séparé le bismuth comme sulfure. Ce sulfure était pratiquement inactif. Le liquide duquel avait été séparé le sulfure de bismuth fut additionné d'un peu de sel de Zirconium et traité ensuite par du chlorure d'ammonium et de l'ammoniaque. Le précipité fut redilué et reprécipité 5 fois, les eaux de lavage et les filtres étant soigneusement mis de côté.

Ce précipité (que nous appelons A) se révéla comme parfaitement actif à l'électroscope et cette activité augmenta fortement dans le cours de 20 jours, et pouvait donc être attribué au *radiothorium* et *radioactinium*.

Les eaux de lavage ainsi que les filtrats furent concentrés sous un petit volume et additionnés d'une petite quantité de chlorure de baryum inactif. Le liquide fut traité par du carbonate d'ammonium et de l'ammoniaque, provoquant ainsi la précipitation des carbonates des éléments alcalino terreux présents. Parmi ces derniers pouvaient être radioactifs : le *radium*, le *mésothorium*, le *thorium X*, l'*actinium X*.

Cette partie de carbonates B se révéla très active et présentait les particularités radio-chimiques suivantes :

- a) elle produisait une émanation,
- b) l'activité due à la radiation totale après être passée par un maximum entre le 1^{er} et le 2^e jour de la précipitation, diminuait sensiblement pendant plus de 20 jours, après quoi elle augmentait de nouveau lentement.

Mais tandis que la particularité (a) pouvait être commune au *radium* au *thorium X* et à l'*actinium X*, qui produisent tous les trois, par désintégration, une émanation ; la particularité (b) constituait un indice de la présence du *mésothorium* et du *thorium X*. En effet l'augmentation de l'activité que l'on remarquait après 20-25 jours, pouvait être attribuée au *radiothorium* et au *thorium X* qui entre temps s'étaient produits par suite de la désintégration du *mésothorium* présent.

Pour avoir une première confirmation de la présence d'éléments de la famille du *thorium* dans le Muthanol, nous avons activé pendant 4 à 5 heures la cloche de l'appareil de Spindler au moyen de l'émanation produite par la partie B et nous avons suivi le processus de destruction du dépôt actif de l'émanation en présence.

Ce processus coïncide dès son début, avec celui si caractéristique de l'émanation *dethorium*, comme on peut le vérifier en examinant le tableau ci-dessous, ainsi que la figure 1.

Temps (en heures)	Observé	Activité en volts minute calculée pour l'émanation du thorium
0.40	1.47	
1.30	1.41	1.425
4.00	1.26	1.25
7.00	1.04	1.035
10.00	0.83	0.85
22...	0.38	0.388
25.50	0.32	
26.00		0.299
28.00	0.24	0.262
31.00	0.20	0.2095

DESTRUCTION DU DEPOT ACTIF DE L'EMANATION (EMANATION LONGUE)

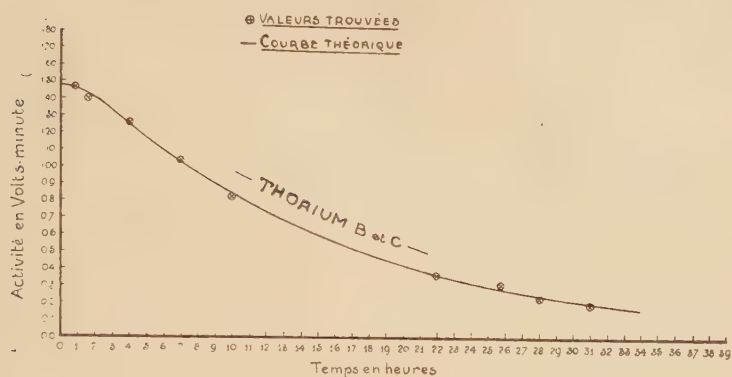


Figure 1

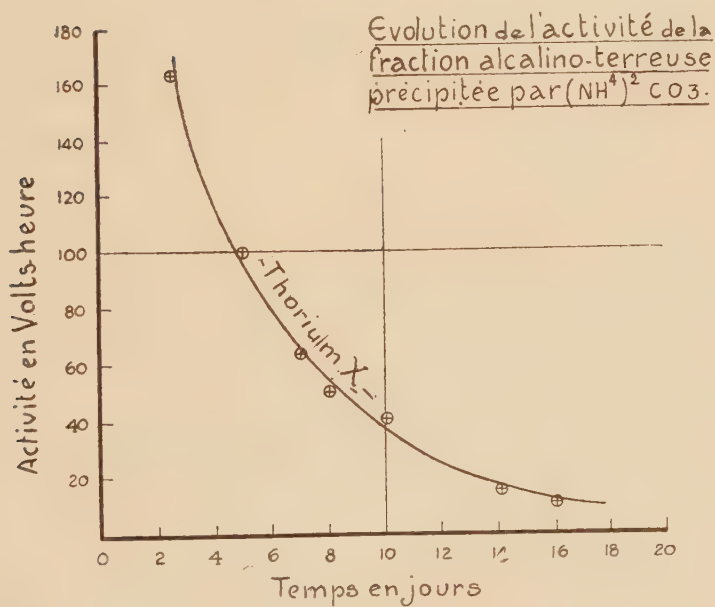


Figure 2

La parfaite coïncidence des valeurs observées avec celles calculées même à des moments voisins du début, exclut la présence de quantités sensibles de radium et d'actinium.

En outre pour avoir une autre confirmation de la présence d'éléments radioactifs de la famille du thorium dans le Muthanol, nous avons dilué à nouveau dans l'acide chlorydrique la partie A vingt jours après la précipitation. La précipitation refaite suivant les modalités que nous avons déjà exposées, nous avons trouvé dans les filtrats une substance radioactive de nature alcalino-terreuse, qui s'était formée évidemment par la désintégration du produit actif (probablement radio-thorium) présent dans la fraction A.

Le radiothorium en se désintégrant donne en effet naissance à du thorium X qui possède les propriétés chimiques d'une terre alcaline.

En démontrant que l'élément alcalino-terreux qui s'est ainsi formé aux dépens de la fraction (A) était vraiment du thorium X nous confirmons donc la présence du radiothorium dans la fraction A.

Dans ce but nous avons observé l'activité de cette nouvelle fraction alcalino-terreuse, dont la marche est, quant au temps, indiquée dans la figure 2. A partir d'un certain point de l'origine des temps, l'activité décroît suivant une loi simple de la forme :

$$I = A e^{-\lambda t}$$

La théorie de la désintégration des substances radioactives démontre que dans le cas où l'élément actif en présence dans notre partie fut du thorium X à partir d'un certain point de l'origine des temps, la valeur de λ dans la formule (1) devrait coïncider avec celle de la constante de désintégration du thorium X lui-même. Des valeurs expérimentales de la figure 2 nous avons retiré les valeurs de λ qui, ainsi qu'on peut le voir sur le tableau ci-après, concordent de façon très satisfaisante avec la constante de désintégration du thorium X.

Temps depuis l'origine (en jours)	Valeurs de λ trouvées
5	$2.23.10^{-6}$
7	$2.25.10^{-6}$
11	$2.19.10^{-6}$
12	$2.10.10^{-6}$
Constante de désintégration du thorium X	$2.10.10^{-6}$

On peut donc conclure que l'hydroxyde de bismuth mis dans le commerce par la maison Fermé, de Paris, sous le nom de Muthanol, est notablement radioactif.

Cette radioactivité mesurée en rayons γ correspond pour chaque ampoule du produit à l'activité de :

0,14 microgrammes de $Ra\ Br_2, 2H_2O$

Cette activité est due à des éléments de la famille radioactive du thorium dont nous avons rencontré : le mésothorium, le radiothorium, le thorium X, l'émanation de thorium.

Bologne le 21 mars 1925.

Professeur Dr. B. B. BONINO
Professeur de Clinique Physique
à l'Université Royale.

BIBLIOGRAPHIE

AVANT 1921

- (1) BALZER. — Comptes rendus de la Société de Biologie juillet 1889.
 - (2) SAUTON ET ROBERT. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1916. Jubilé Metchnikoff.
-

1921

- (3) SAZERAC et LEVADITI. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences Mai 1921.
 - (4) FOURCADE, JALOUSTRE et LEMAY. — Bismuth et syphilis nerveuse. *Courrier Médical* 25 décembre 1921.
-

1922

- (5) FOURNIER et GUENOT. — *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1922.
 - (6) FOURCADE. — Traitement de la syphilis par le bismuth. Evolution médico-chirurgicale, mars 1922.
 - (7) FOURCADE, JALOUSTRE et LEMAY. — Sur les propriétés spirillicides de l'oxyde hydraté de bismuth. Société de Biologie avril 1922.
 - (8) EMERY et MORIN. — Le traitement actuel de la syphilis doit-il être sous-cutané au intra-veineux ? — *La Clinique*, mai 1922.
 - (9) A. MARIE. — A propos du traitement de la syphilis par le Bismuth. — *Archives de neurologie* mai 1922.
 - (10) BERNARD (de Bruxelles). — Tabes et sels bismuthés. — *Société Belge de Dermatologie et de Syphiligraphie*, novembre 1922.
 - (11) HUDELO et RABUT, CLEMENT SIMON et BRALEZ. — *Congrès des dermatologistes français*. Paris, juin 1922.
 - (12) G. de PARREL. — Prophylaxie de l'hérédo-syphilis. — *Archives internationales de Laryngologie*, juin 1922.
 - (13) FOURCADE, JALOUSTRE et LEMAY. — Le Bismuth dans la syphilis. *Vie Médicale*, octobre 1922.
 - (14) LEVY-BING, BELGODERE et AUCLAIR. — Recherches radiographiques sur l'absorption des médicaments et plus spécialement des préparations insolubles de bismuth par la voie intra-musculaire. *Annales des maladies vénériennes*, décembre 1922.
 - (15) Paul-Louis GASTOU. — Le syphilitique et la syphilis. *Editions du « Livre de France »*, 1922.
 - (16) Mme CABOUAT. — Le Bismuth dans la syphilis héréditaire. Thèse Paris.
 - (17) G. WALLON. — Le Bismuth dans le traitement de la syphilis. Thèse Paris.
 - (18) DEMELIN. — Le traitement de la syphilis par le Bismuth. Thèse Paris 1922.
-

1923

- (19) VIALARD. — Un cas de méningo-radculite syphilitique mercurio et arséno-résistante, guérie par les injections de sels de bismuth. *Société Médicale des Hôpitaux*, 29 février 1923.
- (20) COCHEZ. — Mercure, Arsenic, Bismuth dans le traitement de la syphilis. *Vie Médicale* 6 avril 1923.

- (21) GASTOU. — L'hydroxyde de bismuth radifère en suspension huileuse dans le traitement de la syphilis. *Société de Médecine de Paris*, 11 mai 1923.
- (22) FOURCADE. — Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par l'hydroxyde de bismuth radifère. Le rôle de la radioactivité. — *Sciences Médicales*, 31 juillet 1923.
- (23) CLEMENT SIMON. — *Journal Médical Français* 1923. 12, n° 3.
- (24) DROUET. — Le traitement de la syphilis par le bismuth. *Maloine* 1923.
- (25) BORY. — La Syphilis. *Félix Alcan*, 1923.
- (25) GUEYSSAC. — L'emploi des sels de bismuth dans quelques cas de syphilis. *Thèse Paris* 1923.
- (27) V. RAYOL. — Le bismuth dans l'hydrargyro et l'arséno-résistance. *Thèse Paris* 1923.
- (28) P. PETIT. — Le traitement d'attaque de la syphilis par le bismuth. *Thèse Paris* 1923.
- (29) JULIEN. — Traitement de la syphilis par le bismuth. *Thèse Montpellier* 1923.

1924

- (30) LEMAY et JALOUSTRE. — Fixation du bismuth par le cerveau. *Société de Biologie* février 1924.
- (31) STOUFF. — Un cas d'arséno-résistance réduite par l'hydroxyde de bismuth radifère. *Bruxelles Médical*, 23 mars 1924.
- (32) BARBIER. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. *Marseille Médical* 5 mai 1924.
- (33) VIGNE. — Comité Médical des Bouches-du-Rhône. — *Marseille médical* 15 avril 1924.
- (34) HUDELO et RABUT. — Incidents et accidents de la bismuthothérapie. *Presse Médicale* 9 avril 1924.
- (35) PERRIN et FOURCADE. — Le Bismuth dans les aortites. *La Clinique*, mai 1924.
- (36) GALLIOT. — Les traitements bismuthés et la syphilis héréditaire des nourrissons. — *Journal de Médecine de Paris*, 10 mai 1924.
- (37) PETURAUD. — Action sérologique du Bismuth dans les syphilis à Bordet-Wassermann arséno-résistant. *Thèse Poitiers* 1924.
- (38) LEVADITI. — Le Bismuth dans le traitement de la syphilis. — *Masson* 1924.
- (39) SAZERAC et VAURS. — *Société de Biologie*, juillet 1924.

1925

- (40) SCHREIBER. — Le traitement actuel de la syphilis des nourrissons *La Clinique*, janvier 1925.
- (41) PEYRUS. — Essai de bismuthothérapie dans la neurosyphilis. *Thèse Paris* 1925.
- (42) BONINO (Professeur à l'Université Royale de Bologne). — Sur la radioactivité du « Muthanol ». *Bologne. mars* 1925.

Vu, le Doyen :
ROGER

Vu, le Président de la Thèse :
Professeur SICARD

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris
APPEL

